

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Tislelizumab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-  
Expression TAP-Score  $\geq 5$  %, Erstlinie, Kombination mit  
platinbasierter Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>26</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>26</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. November 2024 hat Tislelizumab die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP  $\geq$  5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score  $\geq$  5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“, „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ und „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression  $\geq$  50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ erfolgte am 8. Juli 2024. Die

genannten Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Tislelizumab mit dem Anwendungsgebiet „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score  $\geq$  5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tislelizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation**

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq$  5 % aufweisen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.06.2025):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:**

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )

*oder*

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ )

- b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:**

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Cisplatin, Mitomycin, Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als supportive Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pembrolizumab (Beschluss vom 5. Mai 2022)
- Nivolumab (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Mit der deutschen S3-Leitlinie<sup>2</sup> und der ASCO-Leitlinie<sup>3</sup> (Stand: Januar 2023) liegen zwei hochwertige Leitlinien vor. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut den Leitlinien wesentlich durch die Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. den Combined Positive Score (CPS)-Wert bestimmt. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiterer Score – der Tumor Area Positivity (TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden (Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. CPS) nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von den bisher verwendeten Scores PD-L1-Expression beziehungsweise dem CPS-Wert differenziert:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS  $\geq 10$  Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Zudem wird in der ASCO-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  Nivolumab in

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, Langversion 3.1; Juni 2022

<sup>3</sup> Shah MA et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023;Jco2202331.

Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die Therapien Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren zum Zeitpunkt der finalen Abstimmung der Leitlinienkommission der deutschen S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom noch nicht zugelassen.

In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abhängig von der PD-L1-Expression ist. Empfohlen werden Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin bei einem CPS  $\geq 10$ , sowie Nivolumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin und die Chemotherapie-freie Option Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils bei einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ). Dieser Stellenwert der Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wurde in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren bestätigt.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS  $\geq 10$  gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022). Die Nutzenbewertung für Nivolumab ergab für die Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022).

In der Gesamtschau hat der G-BA die voranstehend genannten Therapieoptionen jeweils als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Entsprechend S3-Leitlinienempfehlung kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS  $\leq 10$  als palliative systemische Chemotherapie eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. Capecitabin

und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, das für Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen PD-L1-Expression entsprechend CPS < 10 oder einer Tumorzell-PD-L1-Expression von 0 der Standard eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil ist. Zudem führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass, wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden kann.

Die Kombinationschemotherapie FOLFOX ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

In der Gesamtschau hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht

resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen für die Patientenpopulation b) die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie RATIONALE 306 vor.

### *RATIONALE 306*

Bei der Studie RATIONALE 306 handelt es sich um eine doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden: Chemotherapie). Die Zuteilung der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes unter Auswahl von Cisplatin oder Oxaliplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin oder Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin oder Oxaliplatin + Paclitaxel vor der Randomisierung.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score  $\geq 5\%$ ), die noch keine systemische Therapie im Krankheitsstadium IV erhalten hatten. Von den insgesamt 649 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 326 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 323 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm randomisiert.

Die Studie wurde im Zeitraum von 2018 bis 2024 an 162 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zum Datenschnitt des 3-Jahre Follow-Up vom 24.11.2023 vorgelegt.

### Zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur Patientenpopulation a) und b) bezüglich der PD-L1-Expression:

In der vorliegenden Studie wurde die PD-L1-Expression der Tumore ausschließlich mittels des TAP-Scores bestimmt. Der TAP-Score ist eine im Anwendungsgebiet neue Methode zur Ermittlung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe. Bisher wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe als Tumorzell-PD-L1-Expression beziehungsweise CPS-Wert bestimmt, entsprechend den bisherigen Zulassungen von PD-1/PD-L1-Inhibitoren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen gebildet und Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score von  $\geq 10\%$  (Patientengruppe a) und Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  (Patientengruppe b) zugeteilt. Er gibt an, dass diese Zuteilung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfolgt ist.

Der G-BA hat die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet in die Patientengruppe a) mit den Merkmalen „mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  oder einem Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ “ und b) mit den Merkmalen „keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ “ aufgeteilt. Die in den Patientengruppen benannten Merkmale „Tumorzell-PD-L1-Expression“ und „CPS-Wert“ wurden bei der Aufteilung der Patientengruppen des pharmazeutischen Unternehmers nicht berücksichtigt (ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores). Im Nutzenbewertungsdossier wurde dieses Vorgehen durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht begründet. Für die Zuordnung der Schwellenwerte beziehungsweise der Übereinstimmung der Merkmale TAP-Score und CPS verweist der pharmazeutische Unternehmer lediglich in Modul 3 des Dossiers auf eine Studie, die TAP-Score und CPS bei Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs sowie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus

vergleicht und eine hohe Übereinstimmung zwischen TAP-Score und CPS feststellt. Angaben zur Vergleichbarkeit von TAP-Score und Tumorzell-PD-L1-Expression wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

In der mündlichen Anhörung wurde bestätigt, dass derzeit alle 3 Scores zur Messung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe in der klinischen Praxis bestimmt und angegeben werden. Von klinischen Experten wurde diesbezüglich ausgeführt, dass zwischen TAP-Score und CPS nur geringe Abweichungen vorliegen und die Werte in der klinischen Praxis nach dem derzeitigen Kenntnisstand als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Zur Vergleichbarkeit der Tumorzell-PD-L1-Expression und dem CPS-Score erfolgte in der mündlichen Anhörung die Einschätzung, dass diese nicht vergleichbar sind.

Aus diesen Gründen wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu Patientengruppe a) und b) ausschließlich mittels des TAP-Scores und nicht anhand der im Anwendungsgebiet zur Bestimmung der PD-L1-Expression etablierten Scores Tumorzell-PD-L1-Expression und CPS vorzunehmen, insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Tumorzell-PD-L1-Expression, als nicht sachgerecht erachtet.

Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation für Patientengruppe b):

Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b) ein Zuschnitt der Studienpopulation vorgenommen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation umfasst 30 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TAP-Score)  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ , die die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + 5-Fluorouracil erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier darauf hin, dass durch den Zuschnitt der relevanten Teilpopulation ein Bruch der Randomisierung erfolgt.

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Patientengruppe a) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen, ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Patientengruppe b) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie RATIONALE 306 vor. Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation vorgenommen. Die vom

pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation umfasst 30 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TAP-Score)  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ , die die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + 5-Fluorouracil erhielten.

In der Studie RATIONALE 306 wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wie oben beschrieben ausschließlich mittels des TAP-Scores bestimmt. Insgesamt konnte vom pharmazeutischen Unternehmer kein Nachweis erbracht werden, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation die Merkmale „keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$ “ aufweist. Insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Merkmals Tumorzell-PD-L1-Expression kann die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen, ist somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore unterschieden:

- a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie
- b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Behandlung mit den Wirkstoffen Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bestimmt.

Für die Nutzenbewertung lagen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RATIONALE 306 vorgelegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer konnte kein Nachweis erbracht werden, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation die Merkmale „keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$ “ aufweist. Insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Merkmals Tumorzell-PD-L1-Expression kann die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Die Angaben zu den Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen geschlechtsübergreifenden Anteil. Bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bestehen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte der Stadienverteilung und von Progressionsereignissen. Zum anderen bestehen Unsicherheiten durch die ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores durch den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Patientengruppe a) mit „Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder CPS  $\geq 10$ “, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer den Schwellenwert der Tumorzell-PD-L1-Expression von  $\geq 1\%$  nicht. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und einen TAP-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen, unberücksichtigt bleiben. Für Patientengruppe b) mit „keiner Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinem CPS  $\geq 10$ “ ist unklar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1 Expression  $< 1\%$  und – stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  (vergleichbar mit CPS  $\geq 5$  bis  $< 10$ ) – Patientinnen und Patienten berücksichtigt oder nicht berücksichtigt wurden.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/tevimbra-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/tevimbra-epar-medicine-overview_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

5-Fluorouracil wird entsprechend der Fachinformation<sup>4</sup> üblicherweise in Kombination mit Cisplatin [...] angewendet.

Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil häufig in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 1 000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche 5-Fluorouracil in 3-wöchigen Zyklen eingesetzt<sup>5,6,7</sup>. Für die Kostenberechnung von Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil wird exemplarisch das angegebene Dosierungsschema dargestellt.

---

<sup>4</sup> Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

<sup>5</sup> S3-Leitlinie Leitlinienprogramm Onkologie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“, Langversion 4.0 Dezember 2023

<sup>6</sup> Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2705-14. PMID: 17695436

<sup>7</sup> Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahnoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 1997 Jul;33(8):1216-20. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00088-9. PMID: 9301445.

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientengruppe a) und b)				
<i>Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie</i>				
Tislelizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a)				
<i>Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	<i>oder</i>			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Cisplatin <sup>8</sup>	1x pro 28-Tage Zyklus	13,0	1	13,0
5-Fluorouracil <sup>8</sup>	1 x an Tag 1-5 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65 ,0
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	<i>oder</i>			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	<i>oder</i>			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin <sup>9</sup>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil <sup>9</sup>	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Patientengruppe b)				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

<sup>8</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.

<sup>9</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>10</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientengruppe a) und b)					
<i>Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie</i>					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m <sup>2</sup> = 114,6 mg – 80 mg/m <sup>2</sup> = 152,8 mg	114,6 mg – 152,8 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg – 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg –

<sup>10</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			+ 1 x 50 mg + 1 x 10 mg		17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	750 mg/m <sup>2</sup> = 1 432,5 mg - 800 mg/m <sup>2</sup> = 1 528 mg	1 432,5 mg - 1 528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a)					
<i>Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	<i>oder</i>				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg
Cisplatin <sup>11</sup>	80 mg/m <sup>2</sup> = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	13,0	13,0 x 100 mg + 13,0 x 50 mg

<sup>11</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					+ 13,0 x 10 mg
5-Fluorouracil <sup>11</sup>	800 mg/m <sup>2</sup> = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 500 mg	65,0	65,0 x 2 500 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i>					
Nivolumab	3 mg/kg KG = 233,1 mg	233,1 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin <sup>12</sup>	80 mg/m <sup>2</sup> = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil <sup>12</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>	1 528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x

<sup>11</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.

<sup>12</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 1 528 mg				2 500 mg
Patientengruppe b)					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
5-Fluorouracil	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 200mg	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
5-Fluorouracil <sup>13</sup> 2500 mg	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €

<sup>13</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
5-Fluorouracil <sup>13</sup> 2500 mg	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

<sup>13</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<b>Cisplatin</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen <i>(Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<b>Cisplatin</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese 13,0 Zyklen <i>(Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)</i> <i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	13,0	124,80 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	13,0	78,20 € – 130,33 €
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen <i>(Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie)</i> <i>Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

## Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Tislelizumab (Tevimbra); BeiGene Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2024

- b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1$  % und keinen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Fachinformation zu Tislelizumab (Tevimbra); BeiGene Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

Am 6. Mai 2025 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 7. Mai 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. März 2025. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Mai 2025 3. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken