

# 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 (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des  
Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-  
Expression TAP-Score  $\geq 5$ , HER2-, Erstlinie, Kombination mit  
Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

## Inhalt<sup>1</sup>

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	5
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</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>18</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>

<sup>1</sup> Ausgetauscht am 18.06.2025: redaktionelle Korrektur des Wirkstoffs (Abschnitt 2.1.4 „Kurzfassung der Bewertung“ auf S. 9)

<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>21</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-Steuer (Lauer-Steuer) 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 „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP  $\geq$  5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter 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>2</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 platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumor Area Positivity) von  $\geq$  5 % aufweisen.

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

---

<sup>2</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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  (Tumor Area Positivity; TAP-Score); Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie:**

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS)  $\geq 5$ )  
*oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS)  $\geq 1$ )

#### 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Tislelizumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Capecitabin, Cisplatin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil, Nivolumab, Pembrolizumab und Zolbetuximab zugelassen.

Cisplatin ist über die Wirkstoffe Capecitabin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Docetaxel als Kombinationstherapie zugelassen. Oxaliplatin ist über den Wirkstoff Capecitabin als Kombinationstherapie 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:

- Tegafur/Gimeracil/Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
- Pembrolizumab: Beschlüsse vom 5. Mai 2022 und 20. Juni 2024
- Nivolumab: Beschluss vom 19. Mai 2022
- Zolbetuximab: Beschluss vom 17. April 2025

- zu 4. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

In der vorliegenden Therapiesituation sind gemäß aktuellen Leitlinien und schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften sowohl der HER2-Status als auch der PD-L1 Combined Positivity Score (CPS)-Status maßgeblich für die Therapieentscheidung. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiterer Score – der Tumor Area Positivity (TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe vom Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs 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 auf den bisher verwendeten CPS-Wert abgestellt. Diesbezüglich sind von einem TAP-Score  $\geq 5$  % PD-L1-positive Tumore mit einem CPS-Score  $\geq 1$  definitorisch umfasst.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5$  % (Tumor Area Positivity; TAP-Score); Erstlinientherapie

Für Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status wird in den Leitlinien eine platin- und fluoropyrimidin-basierte Kombinationschemotherapie empfohlen. Bezogen auf die Platin-Komponente wird hierbei konkret auf Cisplatin und Oxaliplatin abgestellt.

Die Entscheidung, ob zu dieser Kombinationschemotherapie zusätzlich ein Immuncheckpoint-Inhibitor gegeben werden soll, ist abhängig vom PD-L1-CPS-Status. Demnach wird für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors empfohlen. Diesbezüglich kommen gemäß ihrer jeweiligen Zulassung die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab bei einem PD-L1-CPS-Status  $\geq 5$  sowie Pembrolizumab bei einem PD-L1-CPS-Status  $\geq 1$  in Betracht, jeweils in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie.

Fluoropyrimidin- und platinhaltige Doublett- oder Triplettkombinationen ohne die zusätzliche Gabe von PD-1-Inhibitoren kommen nach aktuellem Stand nur für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-CPS-Status  $<1$  infrage, die jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 wurde in der Nutzenbewertung für Nivolumab in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 5$ ) exprimieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber FOLFOX (5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin) oder XELOX (Capecitabin + Oxaliplatin) festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie wurde mit Beschluss vom 20. Juni 2024 in der Nutzenbewertung festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Mit Beschluss vom 17. April 2025 wurde in der Nutzenbewertung für Zolbetuximab, das in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-haltigen Chemotherapie als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens für die Erstlinienbehandlung des Claudin (CLDN) 18.2 positiven und HER2-negativen lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zugelassen ist, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bei dem Wirkstoff Zolbetuximab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, die konkret auf Claudin (CLDN) 18.2 positive Tumore abstellt. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 19.09.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Zolbetuximab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt bestimmt der G-BA daher Nivolumab bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS)  $\geq 5$  und Pembrolizumab bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS)  $\geq 1$ , jeweils in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinations-chemotherapie, als zweckmäßige Vergleichstherapien. 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.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im vorliegenden Beschluss die Patientengruppe b) „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5$  % (Tumor Area Positivity; TAP-Score) und  $< 1$  (Combined Positive Score; CPS); Erstlinientherapie“ gestrichen.

Diese Änderung wird vorgenommen, weil eine gleichzeitige Charakterisierung des PD-L1-Expressionsstatus des Tumorgewebes als PD-L1-positiv mittels TAP-Score  $\geq 5$  % und PD-L1-negativ mittels CPS-Score  $< 1$  im Ergebnis des Nutzenbewertungsverfahrens als eine eher theoretische Konstellation erachtet wird, die lediglich in Einzelfällen vorliegen könnte. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss dahingehend zu ändern, dass Patientengruppe b) gestrichen wird. Als Folgeänderung wird im Unterschied zur ursprünglich bestimmten Patientengruppe a) in der voranstehend bestimmten Patientenpopulation nicht mehr auf das Merkmal „ $\geq 1$  (Combined Positive Score; CPS)“ abgestellt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht in Übereinstimmung mit der entsprechenden Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Die Änderung hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Patientenpopulation zugrunde gelegt wird und die für diese Patientenpopulation ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird, die von der Änderung nicht berührt ist.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5$  % (Tumor Area Positivity; TAP-Score); Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse aus der Studie RATIONALE 305 vorgelegt.

In die abgeschlossene, doppelblinde Phase-III-RCT RATIONALE 305 wurden Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-

negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen, deren Erkrankung zuvor noch nicht systemisch therapiert worden war. Die Bestimmung der PD-L1 Expression im Tumorgewebe war für den Studieneinschluss zwar notwendig, jedoch wurden die Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1 Expression in die Studie eingeschlossen. Als Erstlinienbehandlung erhielten 501 Patientinnen und Patienten Tislelizumab und 496 Patientinnen und Patienten Placebo – jeweils in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie bestehend aus entweder Oxaliplatin und Capecitabin oder Cisplatin und 5-Fluorouracil. Für die Nutzenbewertung wurde entsprechend der Zulassung von Tislelizumab die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von TAP  $\geq 5\%$  herangezogen (N = 274 im Interventionsarm vs. N = 272 im Kontrollarm).

**Bewertung:**

Die Patientinnen und Patienten der Studie erhielten im Vergleichsarm eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie. Für Erwachsene mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  TAP-Score wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Nivolumab oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie und in Abhängigkeit des Umfangs der Tumor-PD-L1-Expression bestimmt. Daher ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Da die vorgelegten Daten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, liegen keine bewertbaren Daten vor.

### Fazit

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumor Area Positivity) von  $\geq 5\%$  aufweisen, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### **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 platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumor Area Positivity) von  $\geq 5\%$  aufweisen.“

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Nivolumab oder Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie, bestimmt.

Für die Bewertung wurden Ergebnisse aus der abgeschlossenen, doppelblinden Phase-III-RCT RATIONALE 305 vorgelegt.

Da die vorgelegten Daten keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, liegen keine bewertbaren Daten vor.

Im Ergebnis wird daher vom G-BA festgestellt, dass für Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es ist zu berücksichtigen, dass für die Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen ist, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die durch einen Progress ein lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasiertes Karzinom aufweisen und für die demnach eine Erstlinienbehandlung infrage kommt.

Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, da neben der Nichtberücksichtigung der Progression von einer Überschätzung der oberen Grenze des Anteils der Patientinnen und Patienten auszugehen ist, für die im Stadium III eine palliative Erstlinientherapie infrage kommt.

## **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: 1. April 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 Karzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch 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.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  (Tumor Area Positivity; TAP-Score); Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Tislelizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Cisplatin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87
<i>Tislelizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				
Tislelizumab	21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS <math>\geq 5</math>))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
5-FU	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure	1 x an Tag 1 und 2 eines 14-Tage Zyklus	26,1	2	52,2
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4
5-FU	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 21 Tage	26,1 oder 17,4	1	26,1 oder 17,4
Capecitabin	2 x an Tag 1 - 14 eines 21-Tage Zyklus	17,4	14	243,6
Oxaliplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder 1 x alle 42 Tage	oder 8,7		oder 8,7
Cisplatin <sup>3</sup>	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU <sup>3</sup>	Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	17,4 oder 8,7	1	17,4 oder 8,7
Oxaliplatin <sup>3</sup>	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin <sup>3</sup>	2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6

#### 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>4</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.

<sup>3</sup> Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  (Tumour Area Positivity; TAP-Score); Erstlinientherapie

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					
<i>Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Cisplatin	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-FU	800 mg/m <sup>2</sup> = 1528 mg	1528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
<i>Tislelizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1 461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX-4) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS <math>\geq 5</math>))</i>					
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1 000 mg	52,2	52,2 x 1000 mg
	600 mg/m <sup>2</sup> = 1146,0 mg	1146,0 mg	1 x 2 500 mg		52,2 x 2 500 mg
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup> = 382,0 mg	382,0 mg	1 x 400 mg	52,2	52,2 x 400 mg
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>(mod. FOLFOX-6) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 1000 mg	26,1	26,1 x 1 000 mg
	2400 mg/m <sup>2</sup> = 4584,0 mg	4584,0 mg	1 x 5000 mg		26,1 x 5 000 mg
Folinsäure	400 mg/m <sup>2</sup> = 764,0 mg	764,0 mg	1 x 800 mg	26,1	26,1 x 800 mg
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> = 162,4 mg	162,4 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))</i>					
Nivolumab	240 mg oder 360 mg	240 mg oder 360 mg	2 x 120 mg oder 3 x 120 mg	26,1 oder 17,4	52,2 x 120 mg
Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 mg
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU)</i>					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	17,4 oder 8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin <sup>3</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-FU <sup>3</sup>	800 mg/m <sup>2</sup> = 1528 mg	1528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin</i>					
Pembrolizumab	200 mg oder	200 mg oder	2 x 100 mg oder	17,4 oder	34,8 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	
Oxaliplatin <sup>3</sup>	130 mg/m <sup>2</sup> = 248,3 mg	248,3 mg	1 x 200 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 200 mg + 17,4 x 50 mg
Capecitabin <sup>3</sup>	1000 mg/m <sup>2</sup> = 1800 mg	3600 mg	6 x 500 mg + 4 x 150 mg	243,6	1461,6 x 500 mg + 974,4 x 150 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tislelizumab 100 mg	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €
Capecitabin 500 mg <sup>5</sup>	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,12 €	138,95 €
Capecitabin 150 mg <sup>5</sup>	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,99 €
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 2 500 mg <sup>5</sup>	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	395,68 €	1,77 €	18,24 €	375,67 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,40 €	1,77 €	4,56 €	101,07 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Calciumfolinat 800 mg <sup>5</sup>	1 ILO	451,32 €	1,77 €	34,80 €	414,75 €

<sup>5</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Calciumfolinat 400 mg <sup>5</sup>	1 ILO	242,59 €	1,77 €	18,29 €	222,53 €
Capecitabin 500 mg <sup>5</sup>	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,12 €	138,95 €
Capecitabin 150 mg <sup>5</sup>	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,99 €
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 1 000 mg <sup>5</sup>	1 ILL	16,67 €	1,77 €	0,42 €	14,48 €
5-Fluorouracil 2 500 mg <sup>5</sup>	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €
5-Fluorouracil 5 000 mg <sup>5</sup>	1 ILL	34,02 €	1,77 €	1,80 €	30,45 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	395,68 €	1,77 €	18,24 €	375,67 €
Oxaliplatin 50 mg	1 IFK	107,40 €	1,77 €	4,56 €	101,07 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; 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.

#### 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 „Hilfntaxe“, 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:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  (Tumour Area Positivity; TAP-Score); 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 (Tevimba); 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 9. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst 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.

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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Neubestimmung 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