

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Pembrolizumab (D-1059)

(Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, neoadjuvante und adjuvante Therapie,
Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter
Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	37
4.	Verfahrensablauf	37
5.	Beschluss	39
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	59
B.	Bewertungsverfahren	71
1.	Bewertungsgrundlagen	71
2.	Bewertungsentscheidung	71
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
2.2	Nutzenbewertung	71
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	72
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	73
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	79

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	80
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	80
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	82
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	82
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	123
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....	130
5.4	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	138
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	143
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	161
5.7	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	174
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	182
5.9	Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP	186
D.	Anlagen	220
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	220
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	230

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. März 2024 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das 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 wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA (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 Pembrolizumab (D-1059) 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-1059) 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 Pembrolizumab (D-1059) (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

Neoadjuvante Behandlung:

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

Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab der Wirkstoff Nivolumab zugelassen.

Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Atezolizumab, und Vinorelbin zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie in Betracht.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie und post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III) in Frage.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Neoadjuvante Behandlung:

- Nivolumab: Beschluss vom 01. Februar 2024

Adjuvante Behandlung:

- Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023

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 und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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. Es liegen keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen 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.

Die Evidenz zur im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehenden perioperativen Therapiesituation, einer neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung, ist limitiert.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit resezierbarem NSCLC in den Tumorstadien II, IIIA und IIIB (N2) eingeschlossen.

Die Empfehlungen in Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren und einer PD-L1-Expression ≥ 1 % eine neoadjuvante, kombinierte Immunchemotherapie in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2). Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie aus der zulassungsbegründenden Studie Checkmate 816 für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (im Folgenden: Fachgesellschaften), führen in einer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren aus, dass es beim resektablen NSCLC mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gäbe. Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändere sich aktuell. Die alleinige Platin-basierte Chemotherapie hatte einen günstigen Einfluss auf verschiedene krankheitsbedingte Faktoren, hätte aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren hätte den Vorteil, dass zum Zeitpunkt der Behandlung eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Demgegenüber ständen Schwächen der zugrundeliegenden Zulassungsstudie von Nivolumab. Weiterhin sei die Bildung von Subpopulationen auf Basis der PD-L1-Expression umstritten. Aktuell werde die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen, dies wurde in der mündlichen Anhörung bestätigt.

Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie ist für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Mit

Beschluss vom 1. Februar 2024 wurde in der Nutzenbewertung für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für Patientenpopulation a) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt.

Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt.

Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen.

In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1-Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.

Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig.

Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{2,3}, der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird erstmals ein für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024.

³ Singh et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41:4430-4432.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Laut S3-Leitlinie ist die Tumorzell-PD-L1-Expression ein Entscheidungskriterium für eine anti-neoplastische Induktionstherapie. Der G-BA betrachtet es daher als sachgerecht, die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1-Expression analog dem Zulassungsmerkmal Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % der neoadjuvanten Immunchemotherapie in Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) aufzuteilen.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Leitlinien empfehlen, dass die posttherapeutischen Komplikationen, die nach der Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden sollten.

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 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab (D-1059) wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

und

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Als Therapieregime erhielten die Patientinnen und Patienten zuerst eine neoadjuvante Behandlung. Die Operation erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Im Anschluss erhielten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 bis 12 Wochen nach der R0-Resektion die adjuvante Behandlung.

KEYNOTE 671 ist eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in der in der Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant) mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wird.

In die Studie wurden insgesamt 797 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (nur T3-4N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. 397 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt.

Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der Platin-basierten Chemotherapie in beiden Armen sind Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Des Weiteren können operierte Patientinnen und Patienten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegende Resterkrankung) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten.

In der adjuvanten Behandlungsphase ist der Einsatz von weiteren Arzneimitteln grundsätzlich erlaubt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Daten für die Gesamtpopulation (keine Unterteilung nach Tumorzell-PD-L1-Expression) vorgelegt. Dabei wiesen 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % auf.

Die seit April 2018 laufende Studie wird in 227 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Südafrika sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Zur Studie KEYNOTE 671 liegen Datenschnitte vom 29. Juli 2022 und vom 10. Juli 2023 vor.

Limitationen der Studie

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Operation/ohne R0-Resektion

Laut den in der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen zum post hoc adaptierten EFS lag der Anteil der Personen, die keine Operation hatten, in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm bei 12,3 % und im Kontrollarm bei 7,9 %. Dabei lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen ein lokaler Progress der die geplante Operation verhinderte bei 0 % im Interventionsarm und bei 0,7 % im Vergleichsarm. Eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert, lag bei 4,3 % der Personen im Interventionsarm und bei 4,0 % der Personen im Kontrollarm vor. Der Anteil der nicht erfolgreichen Operationen (keine R0-Resektion) betrug im Interventionsarm 5,1 % und im Kontrollarm 10,6 %. Vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes, das auf ein resezierbares nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom abstellt, erscheinen diese Raten insgesamt relativ hoch und insofern nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung von den klinischen Experten unter anderem angemerkt, dass die Rate der Personen, die nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie eine Operation erhalten, in der klinischen Praxis deutlich höher sei.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung eine zusammengefasste Patientenpopulation betrachtet und die Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt als Vergleich eine neoadjuvante Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Er bezieht sich in Modul 3A des Dossiers auf

die zuvor im Rahmen der Beratung festgelegte patientenindividuelle Therapie, die sich auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegenden Verfahren hat der G-BA nach dem Merkmal Tumorzell-PD-L1-Expression differenziert. Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Patientengruppe a) und Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Patientengruppe b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Mit dem Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von $< 1\%$ (Patientenpopulation b) nachgereicht. 138 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren in den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 671 und 151 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie (entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) beziehungsweise einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Prüferärztinnen und Prüferärzte konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen.

Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie

Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren).

Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Subgruppenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % keine Subgruppenanalysen vor. Aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen sind keine Aussagen über potentielle Effektmodifikationen möglich.

Mortalität

In der Studie KEYNOTE 671 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Es zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung).

Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Relevante Informationen zu den Folgetherapien, wie etwa Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, wurden für die relevante Teilpopulation nicht in vollem Umfang vorgelegt. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der Endpunkt EFS war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie KEYNOTE 671 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (für Patientinnen und Patienten, die sich keiner Operation unterzogen haben oder sich keiner Operation unterziehen werden oder die nach einer unvollständigen Resektion [R2-Resektion] eine schwerwiegende Resterkrankung haben),
- lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert,

- Unmöglichkeit den Tumor zu resektieren,
- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion] oder Patientinnen und Patienten mit mikroskopisch positiven Rändern [R1-Resektion]) oder
- Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS als „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ vorgelegt. Dieser war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert
- lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert
- keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten)
- Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren
- nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion)
- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion])
- Tod jeglicher Ursache

Die vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ unterscheidet sich im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung vor allem dadurch, dass auch das Nichterreichen einer R0-Resektion (die Patientinnen und Patienten nach der Operation nicht krankheitsfrei sind und eine R1- oder R2-Resektion haben), als Ereignis gezählt wird. Zudem wird das Ausbleiben der Operation - das Wechseln ohne Operation in die adjuvante Phase - als Ereignis gezählt.

Bei dem Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ ist unklar, wie sich dieses von dem Ereignis „Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1“ unterscheidet und ob dieses ebenfalls radiologisch bestimmt wird. Da das Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ jedoch nur einmal aufgetreten ist, hat diese Unsicherheit keine Konsequenz.

Insgesamt bildet die post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegen jeweils keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS vor.

Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30 vor.

Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)

Der pharmazeutische Unternehmer legt in Modul 4 A des Dossiers unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE für die Gesamtpopulation vor. Diese Endpunkte wurden nach Angaben des pharmazeutischen

Unternehmens anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $< 1\%$ zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse vorgelegt, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A des Dossiers definierten Endpunkte handelt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich jeweils ein Nachteil der Intervention gegenüber dem Kontrollarm.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie KEYNOTE 671 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) vor. Insgesamt wird die ausgewählte patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten als eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für keine der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) ist ein Zusatznutzen damit 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 Pembrolizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
und
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Die vorliegende Bewertung wird separat für die Patientengruppen a) und b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie und für die adjuvante Behandlung eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für die neoadjuvante Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aus unterschiedlichen Platin-basierten Chemotherapien und mit der Option einer simultanen Strahlenchemotherapie festgelegt. Für die folgende adjuvante Behandlung wurde eine Best-Supportive-Care bestimmt.

In der Studie KEYNOTE 671 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $< 1\%$ (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde.

Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten).
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA 49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 %

6a. Patientengruppe a) ($\geq 1\%$): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten)

6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)

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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab (D-1059)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde 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 enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
und
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Kombinationstherapien für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung entsprechen den in der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 eingesetzten Behandlungsschemata.

Für Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Patientenpopulation a); neoadjuvante Phase) werden die in der Zulassungsstudie CheckMate 816 verwendeten Behandlungsregime herangezogen. Für die jeweilige Dosierung wird auf die Angaben der Fachinformation abgestellt.

Hinsichtlich der Kosten für die Strahlentherapie im Rahmen einer simultanen Strahlenchemotherapie wird von einer ambulanten Behandlung ausgegangen.

Wie im Abschnitt 2.1.2 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ unter zu 4. dargelegt, basiert die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Aus diesem Grund können die Kosten für die Chemotherapie im Rahmen der simultanen Strahlenchemotherapie nicht beziffert werden.

Für die für Patientenpopulation b) (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Carboplatin + Vinorelbin konnte hierbei keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung in beiden Patientengruppen bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)⁵ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).⁶

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 5,5 = 700,7 mg, AUC 6 = 764,3 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg, AUC 5,5 = 841 mg, AUC 6 = 917,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,7 mg, AUC 5,5 = 771 mg, AUC 6 = 840,9 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie auf eine Gesamtdosis von 45 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy (1 x täglich) oder 1,5 Gy (2 x täglich) ab. Daraus ergeben sich 15 bis 25 Behandlungstage.

Behandlungsdauer:

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁵ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁶ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 10.09.2024]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Patientenpopulation a) und b)				
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie				
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	4	1	4
	oder alle 42 Tage	2	1	2
Cisplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed ⁷	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	4	1	4
	oder alle 42 Tage	2	1	2
Cisplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin ⁸	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	13	1	13
	oder alle 42 Tage	7	1	7
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Patientenpopulation a)				
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				

⁷ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

⁸ nur für Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Patientenpopulation b)				
Neoadjuvante Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Cisplatin + Vinorelbin ⁹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6

⁹ NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin + Gemcitabin ⁹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Docetaxel ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin + Pemetrexed ¹²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Carboplatin + Vinorelbin				
Keine Angabe möglich				
Carboplatin + Paclitaxel ⁹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3

- ¹⁰ Choi IS, Oh DY, Kwon JH, Kim SI, Park SR, Bak JY, Kim JH, Kim DW, Kim YT, Kim TY, You CK, Kim YW, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Park CI, Kim NK. Paclitaxel/Platinum-based perioperative chemotherapy and surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2005 Jan;35(1):6-12. doi: 10.1093/jjco/hyi008
- ¹¹ Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B, Pataer A, Weissferdt A, Kalhor N, Vaporciyan AA, Hofstetter WL, Wistuba II, Heymach JV, Kim ES, William WN Jr. Induction Cisplatin Docetaxel Followed by Surgery and Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2018 Feb;105(2):418-424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052
- ¹² Dy GK, Bogner PN, Tan W, Demmy TL, Farooq A, Chen H, Yendamuri SS, Nwogu CE, Bushunow PW, Gannon J, Adjei AA, Adjei AA, Ramnath N. Phase II study of perioperative chemotherapy with cisplatin and pemetrexed in non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014 Feb;9(2):222-30. doi: 10.1097/JTO.0000000000000062

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin + Gemcitabin ¹³				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Carboplatin + Docetaxel ⁹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁴				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
simultane Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie				
Strahlentherapie ¹⁵	1-2 x täglich	3 - 5	5	15 - 25
Chemotherapie	Keine Angabe möglich			
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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.

¹³ Detterbeck FC, Socinski MA, Gralla RJ, Edelman MJ, Jahan TM, Loesch DM, Limentani SA, Govindan R, Zaman MB, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-containing regimens in patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008 Jan;3(1):37-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e5d9a

¹⁴ John D. Hainsworth, et al., Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC), Lung Cancer, Volume 118, 2018, Pages 6-12, SSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.009>

¹⁵ S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.2 – Juli 2023, AWMF-Registernummer: 020-007OL

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:					
Patientenpopulation a) und b)					
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8 x 100 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4,0	8 x 500 mg
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8 x 100 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1910 mg	1910 mg	2 x 1000 mg	8,0	16 x 1000 mg
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	7,0	28 x 100 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation a)					
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 =	700,7 mg	1 x 600 mg +	3	3 x 600 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	700,7 mg – AUC ₆ = 840,9 mg	– 840,9 mg	1 x 150 mg – 2 x 450 mg		3 x 150 mg – 6 x 450 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg – 200 mg/m ² = 382 mg	334,3 mg – 382 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 300 mg + 3 x 30 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg – 3 x 300 mg + 9 x 30 mg
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1910 mg – 1250 mg/m ² = 2387,5 mg	1 910 mg – – 2387,5 mg	2 x 1000 mg – 2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	6	12 x 1000 mg – – 12 x 200 mg + 12 x 1000 mg
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation b)					
Neoadjuvante Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Cisplatin + Vinorelbin ⁹					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg +	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 100 mg		3 x 100 mg
Vinorelbin	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 10 mg + 6 x 50 mg
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰					
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 10 mg + 1 x 100 mg	2	4 x 10 mg + 2 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	2	2 x 150 mg + 4 x 100 mg
Cisplatin + Gemcitabin ⁹					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg – 80 mg/m ² = 152,8 mg	143,3 mg – 152,8 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg – 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg – 3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2387,5 mg	2387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	6	12 x 200 mg + 12 x 1000 mg
Cisplatin + Docetaxel ¹¹					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Cisplatin + Pemetrexed ¹²					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Pemetrexed)					
Carboplatin + Vinorelbin					
Keine Angabe möglich					
Carboplatin + Paclitaxel ⁹					
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
Carboplatin + Gemcitabin ¹³					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	AUC 5,5 = 771 mg	771 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg + 3 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1000 mg	6	12 x 1000 mg
Carboplatin + Docetaxel ⁹					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	3	6 x 450 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁴					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	4	8 x 450 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4	8 x 500 mg
simultane Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie					
Strahlentherapie ¹⁵	1,5 Gy – 1,8 Gy	1,8 Gy – 3 Gy	1 x 1,8 Gy – 2 x 1,5 Gy	15 - 25	25 x 1,8 Gy – 30 x 1,5 Gy
Chemotherapie	Keine Angabe möglich				
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Strahlentherapie

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 30	114,57 €	2 864,25 € - 3 437,10 €
	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	566,14 €	566,14 €

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:					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	2,00 €	153,37 €	2 587,70 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V		Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €		72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €		41,12 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	18,60 €	2,00 €	0,35 €		16,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €		489,84 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €		89,73 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €		26,02 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €		1 459,91 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,03 €	2,00 €	39,66 €		805,37 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €		407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €		274,27 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,15 €	2,00 €	3,93 €		88,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €		539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	2,00 €	6,71 €		143,93 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	2,00 €	1,31 €		35,59 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich					
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung						

Stand Lauer-Tab: 15. September 2024

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.

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge- schrie- bener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung)							
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed							
Pemetrexed							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 4 mg	50 x 4 mg TAB	45,28 €	2,00 €	2,69 €	40,59 €	12	40,59 €
Folsäure ¹⁷ 350 – 1000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,29 €	0,86 €	1,97 €	14,46 €	91	14,46 € - 28,92 €
Vitamin B12 ¹⁶ 1000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	3	4,48 €
Cisplatin							
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							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	4	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin							
Cisplatin							
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							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg.,	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	4	94,47 €

¹⁶ Festbetrag

¹⁷ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge- schrie- bener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
37,5 g/Tag							
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung)							
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel							
Paclitaxel							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	3	30,42 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00 €	5,02 €	16,70 €	3	33,40 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	3	17,40 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed							
Pemetrexed							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €	9	21,56 €
Folsäure ¹⁷ 350 – 1000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,29 €	0,86 €	1,97 €	14,46 €	70	14,46 € - 28,92 €
Vitamin B12 ¹⁶ 1000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	3	4,48 €
Cisplatin							
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							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	3	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	3	20,05 € -

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge- schrie- bener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €		34,98 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin							
Cisplatin							
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							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	3	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	3	20,05 € -
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €		34,98 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 Abs. 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 folgenden 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 S. 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 S. 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 resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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 Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2024

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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 Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 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

Am 19. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-1059) beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Bewertungsverfahren bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 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 Pembrolizumab (D-1059) beauftragt. Die für das Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 30. April 2024 am 8. Mai 2024 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. September 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. September 2024 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17.09.2024; 30.09.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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)

Pembrolizumab (D-1059) (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab (D-1059) gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „adjuvante Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab (D-1059)

Beschluss vom: 17. Oktober 2024

In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024

BAnz AT 02.12.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. März 2024):

Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neoadjuvante Behandlung:

Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab (D-1059) in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)und
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab (D-1059) in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁸

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-46) und dem Addendum (A24-93), sofern nicht anders indiziert.

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie KEYNOTE 671: neoadjuvante Phase: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie* versus Platin-basierte Chemotherapie*; adjuvante Phase: Pembrolizumab (Monotherapie) versus Placebo

[* Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)].

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtüberleben					
	138	n.e. [41,4; n.b.] 52 (37,7) ^c	151	47,5 [36,9; 53,7] 61 (40,4) ^c	0,91 [0,63; 1,32] 0,618

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)^d					
	138	13,1 [8,3; 26,3] 85 (61,6)	151	12,8 [9,4; 17,9] 107 (70,9)	0,81 [0,61; 1,08] 0,150 RR [95 %-KI] p-Wert 0,87 [0,74; 1,03] 0,100
Tod	138	– 18 (13,0)	151	– 13 (8,6)	– ^e

lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	138	– 0 (0)	151	– 1 (0,7)	– ^e
keine R0-Operation	138	– 7 (5,1)	151	– 16 (10,6)	– ^e
keine Operation ^f	138	– 17 (12,3)	151	– 12 (7,9)	– ^e
Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1	138	– 6 (4,3)	151	– 6 (4,0)	– ^e
Rezidiv	138	– 35 (25,4)	151	– 49 (32,5)	– ^e
nicht resezierbar	138	– 2 (1,4)	151	– 10 (6,6)	– ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	138	137 (99,3)	151	148 (98,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	138	58 (42,0)	151	48 (31,8)	1,32 [0,97; 1,79] 0,074
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	138	89 (64,5)	151	87 (57,6)	1,12 [0,93; 1,35] 0,256
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	138	37 (26,8)	151	26 (17,2)	1,56 [0,998; 2,43] 0,0505
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE (PT-Sammlung) ⁱ					
	138	9 (6,5)	151	2 (1,3)	4,92 [1,08; 22,39] 0,022
immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung; CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ					
	138	8 (5,8)	151	3 (2,0)	2,92 [0,79; 10,78] 0,096
Ödem peripher (PT; UE)					
	138	19 (13,8)	151	7 (4,6)	2,97 [1,29; 6,85] 0,007
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)					
	138	11 (8,0)	151	2 (1,3)	6,02 [1,36; 26,67] 0,007
a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; es ist unklar, ob eine Stratifizierung wie in Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers beschrieben (Stratifizierungsfaktoren: Tumorstadium [II versus III],					

PD-L1-Status [TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %], Histologie [Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien versus Nichtostasien], mit präspezifizierter Zusammenfassung [je nach Endpunkt, siehe Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers] von Ausprägungen aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen) auch hier verwendet wurde; p-Wert: Wald-Test

- c. Darin enthalten ist in beiden Armen jeweils 1 Patientin oder Patient, die oder der vor dem Versterben die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatte; es ist unklar, warum diese beiden Patientinnen oder Patienten in die Auswertung eingegangen sind.
- d. Operationalisiert über Ereignisfreies Überleben. Umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion]; Tod jeglicher Ursache
- e. Da für die Einzelkomponenten jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse für das EFS angegeben sind, wird auf die Darstellung von Effektschätzungen zu den Einzelkomponenten verzichtet.
- f. Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung der Ärztin / des Arztes, unerwünschtes Ereignis, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Weigerung durch die Patientin / den Patienten, Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, klinische Progression und neue, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie
- g. Berechnung von RR und KI (asymptotisch) durch das IQWiG
- h. Berechnung durch das IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode¹⁹)
- i. In Modul 4 A dargestellt anhand einer Liste prädefinierter PTs. In Bezug auf die nachgereichten Unterlagen wird von der gleichen Definition ausgegangen.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EFS = Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death-Ligand-1; PT = bevorzugter Begriff; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS = Tumor Proportion Score; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

ca. 3 240 bis 3 680 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

ca. 1 850 bis 2 100 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

¹⁹ Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab (D-1059)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde 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 enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- c) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 435,68 €
Gesamt	22 593,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	129,45 € - 134,57 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	25 471,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	188,98 € - 208,56 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	67 280,20 € - 72 455,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation a)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Nivolumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Nivolumab	13 139,19 €
Carboplatin	1 088,28 € - 1 295,70 €
Paclitaxel	2 867,07 € - 3 210,09 €
Gesamt	17 094,54 € - 17 644,98 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81,22 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Nivolumab	13 139,19 €
Cisplatin	342,09 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Gesamt	16 716,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	155,02 € - 184,41 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Nivolumab	13 139,19 €
Cisplatin	342,09 €
Gemcitabin	1 076,76 € - 1 389,00 €
Gesamt	14 558,04 € - 14 870,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	114,52 € - 129,45 €
Adjuvante Behandlung:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 - 4	200 € - 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 - 4	200 € - 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Adjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7 - 13	700 € - 1 300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation a)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Nivolumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Nivolumab + Paclitaxel + Carboplatin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €

- d) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Neoadjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 435,68 €
Gesamt	22 593,40 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	25 471,48 €
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	67 280,20 € - 72 455,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation b)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	390,84 €
Vinorelbin	1 077,12 €
Gesamt	1 467,96 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	210,82 €
Paclitaxel	1 911,38 €
Gesamt	2 122,20 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	342,09 € - 390,84 €
Gemcitabin	1 389,00 €
Gesamt	1 731,09 € - 1 779,84 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	390,84 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt	1 860,36 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	342,09 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Gesamt	3 577,41 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	Nicht bezifferbar
Vinorelbin	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	1 088,28 €
Paclitaxel	2 867,07 €
Gesamt	3 955,35 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	1 182,93 €
Gemcitabin	1 076,76 €
Gesamt	2 259,69 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	1 295,70 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt	2 765,22 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	1 727,60 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	6 041,36 €
simultane Strahlenchemotherapie	
Strahlentherapie	3 430,39 € - 4 003,24 €
Chemotherapie	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
Adjuvante Behandlung:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 - 4	200 € - 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 - 4	200 € - 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Adjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7 - 13	700 € - 1 300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation b)					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin + Vinorelbin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin + Paclitaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	3	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin + Docetaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Cisplatin + Pemetrexed					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Carboplatin + Paclitaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Carboplatin + Gemcitabin					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Carboplatin + Docetaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Carboplatin + Pemetrexed					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses 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)

Pembrolizumab

(neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „adjuvante Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. März 2024):

Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neoadjuvante Behandlung:

Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

– präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

und



- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierenden Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 671: neoadjuvante Phase: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie* versus Platin-basierte Chemotherapie*; adjuvante Phase: Pembrolizumab (Monotherapie) versus Placebo

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-46) und dem Addendum (A24-93), sofern nicht anders indiziert.



[* Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)].

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %.

Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Über- lebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Über- lebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Gesamtüberleben					
	138	n. e. [41,4; n. b.] 52 (37,7) ^c	151	47,5 [36,9; 53,7] 61 (40,4) ^c	0,91 [0,63; 1,32] 0,618

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS) ^d					
	138	13,1 [8,3; 26,3] 85 (61,6)	151	12,8 [9,4; 17,9] 107 (70,9)	0,81 [0,61; 1,08] 0,150 RR [95 %-KI] p-Wert 0,87 [0,74; 1,03] 0,100
Tod	138	– 18 (13,0)	151	– 13 (8,6)	– ^e
lokaler Progress, der die ge- plante Operation verhindert	138	– 0 (0)	151	– 1 (0,7)	– ^e
keine R0-Operation	138	– 7 (5,1)	151	– 16 (10,6)	– ^e
keine Operation ^f	138	– 17 (12,3)	151	– 12 (7,9)	– ^e
Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1	138	– 6 (4,3)	151	– 6 (4,0)	– ^e
Rezidiv	138	– 35 (25,4)	151	– 49 (32,5)	– ^e
nicht resezierbar	138	– 2 (1,4)	151	– 10 (6,6)	– ^e

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.



Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemo- therapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b

EORTC QLQ-C30

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pembrolizumab + Platin-basierte Chemo- therapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Platin-basierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Intervention versus Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a p-Wert ^h

Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)

	138	137 (99,3)	151	148 (98,0)	–
--	-----	------------	-----	------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	138	58 (42,0)	151	48 (31,8)	1,32 [0,97; 1,79] 0,074
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	138	89 (64,5)	151	87 (57,6)	1,12 [0,93; 1,35] 0,256
--	-----	-----------	-----	-----------	-------------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	138	37 (26,8)	151	26 (17,2)	1,56 [0,998; 2,43] 0,0505
--	-----	-----------	-----	-----------	---------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

immunvermittelte SUE (PT-Sammlung)ⁱ

	138	9 (6,5)	151	2 (1,3)	4,92 [1,08; 22,39] 0,022
--	-----	---------	-----	---------	--------------------------------

immunvermittelte schwere UE (PT-Sammlung; CTCAE-Grad ≥ 3)ⁱ

	138	8 (5,8)	151	3 (2,0)	2,92 [0,79; 10,78] 0,096
--	-----	---------	-----	---------	--------------------------------

Ödem peripher (PT; UE)

	138	19 (13,8)	151	7 (4,6)	2,97 [1,29; 6,85] 0,007
--	-----	-----------	-----	---------	-------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)

	138	11 (8,0)	151	2 (1,3)	6,02 [1,36; 26,67] 0,007
--	-----	----------	-----	---------	--------------------------------



- a Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)
- b Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; es ist unklar, ob eine Stratifizierung wie in Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmens beschrieben (Stratifizierungsfaktoren: Tumorstadium [II versus III], PD-L1-Status [TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %], Histologie [Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien versus Nichtostasien], mit präspezifizierter Zusammenfassung [je nach Endpunkt, siehe Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmens] von Ausprägungen aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen) auch hier verwendet wurde; p-Wert: Wald-Test
- c Darin enthalten ist in beiden Armen jeweils 1 Patientin oder Patient, die oder der vor dem Versterben die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatte; es ist unklar, warum diese beiden Patientinnen oder Patienten in die Auswertung eingegangen sind.
- d Operationalisiert über Ereignisfreies Überleben. Umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionale Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion]); Tod jeglicher Ursache
- e Da für die Einzelkomponenten jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse für das EFS angegeben sind, wird auf die Darstellung von Effektschätzungen zu den Einzelkomponenten verzichtet.
- f Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung der Ärztin/des Arztes, unerwünschtes Ereignis, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Weigerung durch die Patientin/den Patienten, Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, klinische Progression und neue, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie
- g Berechnung von RR und KI (asymptotisch) durch das IQWiG
- h Berechnung durch das IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode²)
- i In Modul 4 A dargestellt anhand einer Liste prädefinierter PTs. In Bezug auf die nachgereichten Unterlagen wird von der gleichen Definition ausgegangen.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EFS = Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death-Ligand-1; PT = bevorzugter Begriff; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS = Tumor Proportion Score; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
circa 3 240 bis 3 680 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
circa 1 850 bis 2 100 Patientinnen und Patienten

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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde 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 Unternehmens Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

² Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 435,68 €
Gesamt	22 593,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	129,45 € – 134,57 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	25 471,48 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	188,98 € – 208,56 €
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	67 280,20 € – 72 455,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation a)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Nivolumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel	
Nivolumab	13 139,19 €
Carboplatin	1 088,28 € – 1 295,70 €
Paclitaxel	2 867,07 € – 3 210,09 €
Gesamt	17 094,54 € – 17 644,98 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81,22 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Nivolumab	13 139,19 €
Cisplatin	342,09 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Gesamt	16 716,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	155,02 € – 184,41 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Nivolumab	13 139,19 €
Cisplatin	342,09 €
Gemcitabin	1 076,76 € – 1 389,00 €
Gesamt	14 558,04 € – 14 870,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	114,52 € – 129,45 €
Adjuvante Behandlung:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2024)	



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Adjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7 – 13	700 € – 1 300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation a)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Nivolumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Nivolumab + Paclitaxel + Carboplatin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €



- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie	
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Gemcitabin	1 435,68 €
Gesamt	22 593,40 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed	
Pembrolizumab	20 701,60 €
Cisplatin	456,12 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	25 471,48 €
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	67 280,20 € – 72 455,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation b)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	390,84 €
Vinorelbin	1 077,12 €
Gesamt	1 467,96 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	210,82 €
Paclitaxel	1 911,38 €
Gesamt	2 122,20 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	342,09 € – 390,84 €
Gemcitabin	1 389,00 €
Gesamt	1 731,09 € – 1 779,84 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	390,84 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt	1 860,36 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	342,09 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Gesamt	3 577,41 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	Nicht bezifferbar
Vinorelbin	Nicht bezifferbar



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Gesamt	Nicht bezifferbar
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	1 088,28 €
Paclitaxel	2 867,07 €
Gesamt	3 955,35 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	1 182,93 €
Gemcitabin	1 076,76 €
Gesamt	2 259,69 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	1 295,70 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt	2 765,22 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	1 727,60 €
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt	6 041,36 €
simultane Strahlenchemotherapie	
Strahlentherapie	3 430,39 € – 4 003,24 €
Chemotherapie	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
Adjuvante Behandlung:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab + Platin-basierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8	800 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Adjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7 – 13	700 € – 1 300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation b)					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin + Vinorelbin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin + Paclitaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Cisplatin + Gemcitabin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin + Docetaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Cisplatin + Pemetrexed					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Carboplatin + Paclitaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Carboplatin + Gemcitabin					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Carboplatin + Docetaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/ Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Carboplatin + Pemetrexed					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. September 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059)

Modul 1

(PDF 515,18 kB)

Modul 2

(PDF 515,44 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 7,20 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 3,63 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,69 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/>

01.08.2024 - Seite 1 von 5

KEYTRUDA ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

- Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie
- Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
 - simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

- Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care

Stand der Information: Mai 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 819,83 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/>

01.08.2024 - Seite 2 von 5

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2024-05-01-D-1059*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. September 2024 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pembrolizumab (D-1059)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.08.2024
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.08.2024
Roche Pharma GmbH	14.08.2024
BeiGene Germany GmbH	15.08.2024
Amgen GmbH	21.08.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.08.2024
AstraZeneca GmbH	22.08.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2024
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	23.08.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Frénoy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Funk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Tränkl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Engelking	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Jumpertz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma GmbH						
Frau Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Mårtensson	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeiGene Germany GmbH						
Herr Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Herr Grubert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Herr Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Potzner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dauber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Groetzing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Herr Ebsen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGP						
Herr Priv.-Doz. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Das IQWiG kommt in seinem am 01. August 2024 veröffentlichten Bericht zu dem Ergebnis, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw. < 1 % mit hohem Rezidivrisiko keine geeigneten Daten vorlägen. Es ergäbe sich aus Sicht des Instituts kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. MSD-Position: Dieses Ergebnis der IQWiG Nutzenbewertung spiegelt weder die Ergebnisse und Qualität der im Dossier dargestellten Studie KEYNOTE 671 noch den adressierten therapeutischen Bedarf der Zielpopulation wider. Dies wird im Folgenden näher erläutert. Pembrolizumab ist das bislang erste und einzige zugelassene Arzneimittel im perioperativen Anwendungsgebiet des NSCLC [1]. Somit haben die Ärzt:innen erstmals die Möglichkeit einer Fortführung der Immuntherapie nach Resektion in der adjuvanten Phase.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10 ff. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Patient:innen mit einer PD-L1 Expression TPS < 1 % ist Pembrolizumab damit zum aktuellen Zeitpunkt die einzige zugelassene Immuntherapie für die Therapie des NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Tumorstadien. Pembrolizumab schließt mit diesem neuen Therapieansatz eine zentrale Versorgungslücke. Es bietet zudem für jede:n dritte:n Patientin bzw. Patienten die Möglichkeit auf eine immunonkologische Therapie, die aufgrund des PD-L1 Status bislang nicht vorlag. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, an der u. a. 14 Studienzentren aus Deutschland teilgenommen haben. Insgesamt wurden 797 Patient:innen eingeschlossen. Die Studienergebnisse zeigen eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit beim Gesamtüberleben. Insbesondere konnten zudem klare Effekte zugunsten von Pembrolizumab bei der Vermeidung von Rezidiven/Progressen und der damit verbundenen Vermeidung von Folgetherapien gezeigt werden, die eine große Belastung für die Patient:innen darstellen können und meist das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden. Auch in der Verbesserung der pathologischen Komplettremission zeigen sich deutlich Vorteile. Dem stehen höhere Raten bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber, die allerdings keine negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen haben. Die Effekte zeigen insgesamt eine deutliche Verbesserung für die Patient:innen, die durch Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Phase) bzw. als Monotherapie (adjuvante Phase) erzielt werden kann.	und b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Als Therapieregime erhielten die Patientinnen und Patienten zuerst eine neoadjuvante Behandlung. Die Operation erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Im Anschluss erhielten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 bis 12 Wochen nach der R0-Resektion die adjuvante Behandlung. KEYNOTE 671 ist eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in der in der Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant) mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wird. In die Studie wurden insgesamt 797 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (nur T3-4N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. 397

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend ist es sachgerecht, die robusten und klinisch relevanten Studiendaten der KEYNOTE 671 für die vorliegende erste und einzige Nutzenbewertung einer Zulassung mit perioperativem Therapieansatz heranzuziehen und somit den Mehrwert für Patient:innen und ihre Behandler:innen entsprechend adäquat abzubilden.	Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der Platin-basierten Chemotherapie in beiden Armen sind Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Des Weiteren können operierte Patientinnen und Patienten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegende Resterkrankung) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. In der adjuvanten Behandlungsphase ist der Einsatz von weiteren Arzneimitteln grundsätzlich erlaubt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Daten für die Gesamtpopulation (keine Unterteilung nach Tumorzell-PD-L1-Expression) vorgelegt. Dabei wiesen 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % auf. Die seit April 2018 laufende Studie wird in 227 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Südafrika sowie Nord- und Südamerika durchgeführt. Zur Studie KEYNOTE 671 liegen Datenschnitte vom 29. Juli 2022 und vom 10. Juli 2023 vor. [...] Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung eine zusammengefasste Patientenpopulation betrachtet und die Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt als Vergleich eine neoadjuvante Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Er bezieht sich in Modul 3A des Dossiers auf die zuvor im Rahmen der Beratung festgelegte patientenindividuelle Therapie, die sich auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegenden Verfahren hat der G-BA nach dem Merkmal Tumorzell-PD-L1-Expression differenziert. Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Patientengruppe a) und Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Patientengruppe b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Mit dem Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. 138 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren in den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 671 und 151 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie (entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) beziehungsweise einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Prüferinnen und Prüfer konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferinnen und Prüfer aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. [...] <u>Mortalität</u> In der Studie KEYNOTE 671 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Es zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung). Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Relevante Informationen zu den Folgetherapien, wie etwa Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, wurden für die relevante Teilpopulation nicht in vollem Umfang vorgelegt. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. [...] Insgesamt bildet die post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet. Es liegen jeweils keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i> Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS vor. Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungssverlauf sind. Davon unbenommen sind die die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. <u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30 vor. Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungssverlauf sind. Davon unbenommen sind die die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i> Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. <i>Spezifische UE</i> <i>Immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt in Modul 4 A des Dossiers unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE für die Gesamtpopulation vor. Diese Endpunkte wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $< 1\%$ zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgelegt, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A des Dossiers definierten Endpunkte handelt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich jeweils ein Nachteil der Intervention gegenüber dem Kontrollarm. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor. <u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie KEYNOTE 671 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) vor. Insgesamt wird die ausgewählte patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten als eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogen Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für keine der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogen Lebensqualität und Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) ist ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist.
Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Differenzierung des perioperativen und rein neoadjuvanten Therapieansatzes Der IQWiG Nutzenbewertung ist zu entnehmen, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) am 07. Mai 2024 und somit nach Einreichung des Dossiers im laufenden Verfahren angepasst hat. Aus	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Festlegung der geänderten zVT ergeben sich seither zwei Fragestellungen, aufgeteilt nach PD-L1 Status $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$. Neue alleinige zVT für die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) ist Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie, gefolgt von Best-Supportive-Care (BSC). Für Patient:innen mit PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) bleibt weiterhin die ursprüngliche zVT als patientenindividuelle Therapie, unter Auswahl von platinbasierter Chemotherapie und simultaner Strahlenchemotherapie gefolgt von BSC bestehen. MSD-Position: Die vom G-BA vorgenommene Änderung zu einer neuen alleinigen zVT in dem laufenden Verfahren von Pembrolizumab erscheint – auch im Hinblick auf den kurzen Zeitraum zwischen entsprechender Beschlussfassung und zVT-Anpassung – weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Den Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im rein neoadjuvanten Behandlungsetting für Patient:innen mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ stellt MSD nicht in Frage. Bei der Zulassung von Pembrolizumab basierend auf der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich jedoch abweichend nicht um eine rein neoadjuvante, sondern erstmalig um einen perioperativen Therapieansatz. Unterschiede in den zugrundeliegenden Studiendesigns sowie der Patientenselektion und damit untersuchten Populationen werden mit der aktuellen zVT-Festlegung nicht abgebildet. Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Anwendungsgebiete sollte sich auch im Rahmen der zVT-Festlegung	a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
widerspiegeln. Pembrolizumab ist die erste und bislang einzige zugelassenen Therapie im perioperativen Anwendungsgebiet des NSCLC. Das perioperative Therapiekonzept bedeutet weder <i>nur</i> Neoadjuvanz noch <i>nur</i> Adjuvanz, sondern muss als zusammenhängendes System betrachtet werden. Die in der Studie betrachteten Endpunkte werden zum Studienende unter Berücksichtigung beider Therapiephasen (inkl. Operation) ausgewertet; nur so lassen sich valide Aussagen zum Zusatznutzen machen. Vergleiche einzelner Studienabschnitte mit anderen Studien sind zur Beantwortung der Fragestellung im Sinne der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Aufgrund dessen stellt Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für das vorliegende perioperative Anwendungsgebiet keine geeignete Vergleichstherapie dar. Perioperative und rein neoadjuvante Studien sollten auf Basis der Unterschiede im Studiendesign nebeneinander betrachtet werden, aber nicht im Vergleich zueinander. Da mit Pembrolizumab im perioperativen Setting nun erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, ist es sachgerecht, dass die platinbasierten Chemotherapien in der neoadjuvanten Phase weiterhin einen berechtigten Stellenwert im Rahmen der zVT-Festlegung haben. Eine Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet ist somit anhand der Studie KEYNOTE 671 in vollem Umfang möglich und ist daher folgerichtig auch für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und • simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin. Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV: [...] zu 4. [...] Die Evidenz zur im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehenden perioperativen Therapiesituation, einer neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung, ist limitiert. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit resezierbarem NSCLC in den Tumorstadien II, IIIA und IIIB (N2) eingeschlossen. Die Empfehlungen in Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vom jeweiligen Tumorstadium. Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren und einer PD-L1-Expression ≥ 1 % eine neoadjuvante, kombinierte Immunchemotherapie in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2). Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie aus der zulassungsbegründenden Studie Checkmate 816 für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (im Folgenden:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fachgesellschaften), führen in einer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren aus, dass es beim resektablen NSCLC mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gäbe. Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändere sich aktuell. Die alleinige Platin-basierte Chemotherapie hatte einen günstigen Einfluss auf verschiedene krankheitsbedingte Faktoren, hätte aber aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren hätte den Vorteil, dass zum Zeitpunkt der Behandlung eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Demgegenüber ständen Schwächen der zugrundeliegenden Zulassungsstudie von Nivolumab. Weiterhin sei die Bildung von Subpopulationen auf Basis der PD-L1-Expression umstritten. Aktuell werde die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen, dies wurde in der mündlichen Anhörung bestätigt. Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie ist für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Mit Beschluss vom 1. Februar 2024 wurde in der Nutzenbewertung für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für Patientenpopulation a) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$ haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorphistologie. Die Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt. Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen. In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1- Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorphistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt. Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-KomparatorStudie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig. Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{2,3}, der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird erstmals ein für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV). [...]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Laut S3-Leitlinie ist die Tumorzell-PD-L1-Expression ein Entscheidungskriterium für eine anti-neoplastische Induktionstherapie. Der G-BA betrachtet es daher als sachgerecht, die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1-Expression analog dem Zulassungsmerkmal Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % der neoadjuvanten Immunchemotherapie in Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) aufzuteilen. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Leitlinien empfehlen, dass die posttherapeutischen Komplikationen, die nach der Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden sollten. [...] ² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. ³ Singh et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41:4430-4432.
Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Patientenindividuelle Therapie	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 7:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Fragestellung 2 erläutert das IQWiG, dass die zVT nicht umgesetzt sei, da den Prüfarzt:innen in der Studie KEYNOTE 671 keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte. MSD-Position: In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 erhalten Patient:innen mit plattenepithelialen Tumoren Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie Patient:innen mit nicht-plattenepithelialen Tumoren Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Eine patientenindividuelle Therapie nach Histologie ist somit gegeben. Es ist korrekt, dass dies nicht alle vom G-BA innerhalb der zVT gelisteten Kombinationschemotherapien abbildet. Die Studienkomparatoren entsprechen dennoch einer adäquaten, hinreichenden Umsetzung der patientenindividuellen Therapie für das vorliegende Anwendungsgebiet. Dies wird im Folgenden näher erläutert. Wie bereits im Dossier (Modul 3A) dargelegt, existiert kein umfassender Vergleich der verschiedenen von den Leitlinien empfohlenen Chemotherapie-Regime untereinander, der Rückschlüsse auf eine mögliche Überlegenheit einer der Kombinationen zulassen würde – es liegt somit keine klare Evidenz vor, die auf einen signifikant unterschiedlichen Einfluss unterschiedlicher Chemotherapie-Regime, Reihenfolge der Anwendungen oder der Art des verwendeten Platin-Therapeutikums auf das Überleben hindeutet [2]. Es handelt sich allesamt um etablierte Chemotherapeutika, die sich in der klinischen	b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig zum Einsatz kommen. Zur Zeit der Planung der Studie KEYNOTE 671 Ende 2017/Anfang 2018 war ein adäquates neoadjuvantes Chemotherapieregime (damals im Sinne einer Induktion) nicht definiert [3]. Bisherige Studien zeigten die Durchführbarkeit und den potenziellen Nutzen einer Induktionschemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatika, wobei die Regime vergleichbare Ansprechraten demonstrierten [3]. Die Studie KEYNOTE 671 wurde auf Grundlage der NCCN-Leitlinie und vorhandener Evidenz aus Phase-III-Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie mit cisplatinbasierter Chemotherapie konzipiert. Für die Wahl des Platin-Kombinationspartners Pemetrexed liegen präklinische Daten vor [4], die die dahingehende Wahl in der KEYNOTE 671 stützen. Zudem gilt Pemetrexed als etablierte und wirksame Schlüsselkomponente zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC [5]. Für die Kombination von Pemetrexed mit Pembrolizumab liegt bereits Evidenz zur Wirksamkeit im metastasierten Stadium vor (KEYNOTE 189), sodass anzunehmen war, dass diese Effekte auch in den frühen Stadien des NSCLC gezeigt werden können. Pemetrexed stellt daher auch einen adäquaten Vergleich im Kontrollarm dar. Gemcitabin ist gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) „ein wirksamer Kombinationspartner der Platinderivate in der primären (neoadjuvanten), adjuvanten und in der palliativen Therapie. In der palliativen Platin-haltigen Kombinationstherapie ist es äquieffektiv zu den Taxanen [...]“ [6]. Auch der S3-Leitlinie ist der gleichwertige	Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen. In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1- Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellenwert von Gemcitabin im Stadium IV gegenüber einem Taxan oder Vinorelbin, jeweils in Kombination mit Cis- oder Carboplatin als Zweilinientherapie von Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom und einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ zu entnehmen [7]. In der Gesamtschau lässt sich daraus ableiten, dass die Kombinationstherapien als therapeutisch gleichwertig anzusehen sind. Die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Wirkstoffkombination hängt somit ausschließlich vom jeweiligen Nebenwirkungsprofil ab und wird auf patientenindividueller Ebene getroffen. Durch die für die Studie KEYNOTE 671 gewählten Ein- und Ausschlusskriterien kann als sichergestellt angesehen werden, dass die in die Studie eingeschlossenen Patient:innen sämtlich die für sie am besten geeignete platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Eine Rationale für die in der Studie berücksichtigten Chemokombinationen liegt Leitlinien- und evidenzbasiert vor. Die Studienkomparatoren der KEYNOTE 671 entsprechen daher insgesamt einer adäquaten, hinreichenden Umsetzung der patientenindividuellen Therapie für das vorliegende Anwendungsgebiet.	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt. Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-KomparatorStudie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] Die Prüferärztinnen und Prüferärzte konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
Stellenwert der simultanen Strahlenchemotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie MSD-Position: Ergänzend ist die simultane Strahlenchemotherapie nicht regulär als Bestandteil der zVT zu sehen, da das vorliegende Anwendungsgebiet von Pembrolizumab Patient:innen umfasst, deren Tumoren prätherapeutisch als resezierbar eingestuft wurden. Für diese Patientenpopulation liegt weder hinreichende klinische Evidenz noch eine klare Empfehlung in den Leitlinien für die Kombination einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Strahlentherapie vor. In der Studie KEYNOTE 671 war eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase nicht vorgesehen. Das IQWiG kommentiert dahingehend (S. I.19), dass gemäß den Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 671 keine Patient:innen eingeschlossen sind, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (z. B. Patient:innen mit	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 8: [...] In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. [...]

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pancoast-Tumoren). Durch die explizite Abstellung der Definition von Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko im Zulassungstext auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 671 ist sichergestellt, dass die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets der Population der in der Studie behandelten Patient:innen entspricht. In Übereinstimmung mit dem IQWiG befinden sich in der Zielpopulation daher keine Patient:innen, für die eine simultane Strahlenchemotherapie angezeigt ist. Daraus lässt sich ableiten, dass die simultane Strahlenchemotherapie keine gleichermaßen geeignete Auswahlmöglichkeit der patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zVT-Festlegung, weder für das gesamte Anwendungsgebiet noch für einzelne Fragestellungen, darstellt.	
Datennachreichung – Patient:innen mit PD-L1-Status < 1 % (Fragestellung 2) in der Studie KEYNOTE 671 Ungeachtet der oben beschriebenen Position von MSD hinsichtlich der Eignung des Studienkomparators gegenüber der zVT-Anpassung, werden die Studienergebnisse für Fragestellung 2 (Patient:innen mit PD-L1-Status < 1 %) im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereicht. MSD weist allerdings darauf hin, dass die obigen Erläuterungen, die Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab sei für das gesamte perioperative Anwendungsgebiet auf Basis der Studie KEYNOTE 671 möglich, von vorliegender Datennachreichung einer Teilpopulation unberührt bleiben.	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hilfsweise werden in einem separaten Dokument [8] (abgelegt unter: Literatur) die Ergebnisse der Patient:innen mit PD-L1-Status < 1 % ergänzend dargestellt. Diese Teilpopulation umfasst 36,3 % der Gesamt-Studienpopulation. In der Fallzahlplanung wurden Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Daher ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Patient:innen mit PD-L1-Status < 1 % sehr gering und die Interpretation der Ergebnisse ist mit Vorsicht zu genießen. Es ist festzuhalten, dass die Effektschätzer aller patientenrelevanten Endpunkte bei der PD-L1-Status < 1 % Population in die gleiche Richtung gehen wie bei der Gesamtpopulation. Insofern lassen sich die Aussagen der Gesamtpopulation auf die PD-L1-Status < 1 % Teilpopulation übertragen. Der erhebliche Zusatznutzen der Gesamtpopulation gilt also unabhängig vom PD-L1-Status.	
Datennachreichung – Anteil für Patientenzahlen PD-L1-Status < 1 % (Fragestellung 2) Der Anteil der Patient:innen mit PD-L1 (nicht-)exprimierenden Tumoren an NSCLC-Patient:innen wurde in den bisherigen Verfahren im NSCLC anhand der beiden Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 010 bestimmt. Die darin berichteten Anteilswerte beziehen sich allerdings auf Patient:innen im Stadium IIIB/IV, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden abweichend davon Anteilswerte berücksichtigt, die die zugrundeliegende Zielpopulation	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestmöglich repräsentieren. In den Studien zur Untersuchung von Pembrolizumab in den frühen Stadien des NSCLC liegen für die Patientengruppe mit TPS < 1 % Anteilswerte in Höhe von 36,3 % für die KEYNOTE 671 und 39,2 % für die KEYNOTE 091 vor. Für die rein neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie lässt sich mit Verweis auf die zugehörige Zulassungsstudie CA209-816 ein Anteilswert von 45,4 % ableiten [9]. Auf Basis dieser drei genannten Anteilswerte ergibt sich ein errechneter Mittelwert von 40,3 % für Patient:innen mit PD-L1 < 1 % (Fragestellung 2) in vorliegender Zielpopulation.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.10 Z. 15ff	Patientenzahlen: Unterschätzung durch Einschränkung auf Neoadjuvanz Anmerkung: <i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante und anschließend adjuvante Therapie infrage kommt. Durch das Vorgehen des pU bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, jedoch gemäß Zulassung für eine solche Therapie infrage kommen.“</i> <u>Begründung:</u> Das vorliegende Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bedingt, wie auch bereits durch den G-BA im Beratungsgespräch angemerkt, dass vor Beginn der Behandlung eine ärztliche Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wird. Eine „Maximalschätzung“, wie sie das IQWiG fordert, wäre zwar möglich, um eine Vorstellung hinsichtlich der Gesamtzahl möglicherweise behandelbarer Patient:innen zu erlangen; dieses Vorgehen erscheint allerdings	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 18 f.: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angesichts der im Dossier herangezogenen Zahlen, welche zeigen, dass in der aktuellen Therapielandschaft v. a. in den niedrigeren Stadien (0 % in Stadium IIA und 4,7 % in Stadium IIB) nur sehr selten die Entscheidung für eine neoadjuvante Behandlung vor der Operation getroffen wird, für eine realistische Einschätzung der tatsächlichen Versorgungslage in Deutschland nicht zielführend. Bezogen auf die Zahl der Patient:innen, die <u>theoretisch</u> für eine perioperative Behandlung in Frage kommen, handelt es sich bei den im Dossier hergeleiteten Zahlen somit möglicherweise um eine Unterschätzung; im Hinblick darauf, was gegenwärtig Stand der medizinischen Erkenntnisse und Versorgungsstand in Deutschland ist, eher jedoch sogar um eine <u>Überschätzung</u>, da nicht alle neoadjuvant behandelten Patient:innen nach der Operation auch eine adjuvante Fortführung der Therapie erhalten (können). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier abgeleiteten Zahlen der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation stellen zwar möglicherweise eine Unterschätzung der Gesamtzahl der theoretisch für eine perioperative Behandlung in Frage kommenden Patient:innen dar, geben jedoch ein realistisches Bild der Versorgungslage in Deutschland wieder.	Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte. Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten). 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA 49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten). 4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten). 5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten). 6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 % 6a. Patientengruppe a) (≥ 1 %): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten) 6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)
S. II.9 Z. 30ff	Patientenzahlen: Nichtberücksichtigung von Patient:innen mit Pancoast-Tumoren Anmerkung:	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 18 f.:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„Da der pU die Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor als nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sieht, schließt er diese bei der Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus. Gemäß der Fachinformation [1] ist Pembrolizumab für Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Dies umfasst grundsätzlich auch Pancoast-Tumoren. Zudem lässt sich auch aktuellen Leitlinien und Empfehlungen die potenzielle Option einer Resektion von Pancoast-Tumoren entnehmen [14,15]. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten durch den pU führt – wenn auch nur geringfügig – zu einer Unterschätzung in diesem Schritt.“</i> <u>Begründung:</u> Wie bereits im Dossier (Modul 3A) ausführlich dargelegt, ist durch die explizite Abstellung der Definition von Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko im Zulassungstext auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 671 sichergestellt, dass die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets der Population der in der Studie behandelten Patient:innen entspricht. Patient:innen mit einem sogenannten Pancoast-Tumor (superior sulcus) waren von der Teilnahme explizit ausgeschlossen und werden somit auch vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mit umfasst. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Herausrechnen von Patient:innen mit Pancoast-Tumoren ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als sachgerecht anzusehen.	erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte. Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten). 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten). 4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten). 5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten). 6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 % 6a. Patientengruppe a) (≥ 1 %): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten) 6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)
S. II.10 Z. 21ff	Patientenzahlen: Ausschließliche Berücksichtigung neoadjuvanter Chemotherapie Anmerkung: <i>„Für die Ermittlung der Anteilswerte berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie als neoadjuvante Therapie erhalten haben. Gemäß aktueller Leitlinien und Empfehlungen [14,15] wird mittlerweile zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, eine kombinierte</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 18 f.: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Immunchemotherapie für die neoadjuvante Therapie empfohlen. Zudem kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten auch eine Strahlenchemotherapie als neoadjuvante Therapie infrage kommen. Unter Berücksichtigung dieser weiteren Therapieoptionen können die vom pU veranschlagten Anteilswerte, mit denen er lediglich eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie berücksichtigt, abweichen. Insgesamt ist aufgrund der genannten Aspekte von einer Unterschätzung auszugehen.“</i> <u>Begründung:</u> Die durch das IQWiG benannten Kritikpunkte sind nur teilweise nachvollziehbar. Dass im vorliegenden Anwendungsgebiet mittlerweile auch eine neoadjuvante Immunchemotherapie empfohlen wird, ist korrekt. Allerdings liegen aktuell keine Berichte oder Auswertungen vor, die für die Schätzung der Zahl der dafür geeigneten Patient:innen verwertbare Anteile berichten. Die dadurch entstehende Unterschätzung lässt sich somit weder vermeiden noch genauer beziffern. Hinsichtlich der Möglichkeit einer Strahlenchemotherapie als neoadjuvante Therapie wurde bereits im Dossier (Modul 3A) ausführlich dargelegt, dass sich für die Anwendung dieser Option bei primär resektablen Patient:innen mangels klinischer Evidenz für eine bessere Wirksamkeit in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung findet. Eine klare Leitlinienempfehlung einer definitiven Radiochemotherapie	Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	besteht nur für Patient:innen, deren Tumor primär nicht als R0-resektabel eingestuft wird, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung aber als bestrahlbar gelten. Diese werden allerdings durch das vorliegende Anwendungsgebiet nicht mit umfasst. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die fehlende Möglichkeit, einen Anteil an Patient:innen mit einer neoadjuvanten Immunchemotherapie zu berücksichtigen, führt möglicherweise zu einer leichten Unterschätzung in unbekanntem Ausmaß. Der Verzicht darauf, Patient:innen mit zu berücksichtigen, die eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie erhalten, führt hingegen nicht zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet, da diese dadurch nicht mit umfasst werden.	Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten). 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA 49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten). 4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten).

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten). 6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 % 6a. Patientengruppe a) (≥ 1 %): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten) 6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)
S: II.10 Z. 31ff	Patientenzahlen: Sonstige Kritikpunkte Anmerkung: <i>„Darüber hinaus ist für diesen Schritt ebenfalls darauf hinzuweisen, dass im Anteilswert zu Stadium IIIB möglicherweise auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 gemäß UICC, 8. Auflage enthalten sind. Außerdem ermittelt der pU für das Stadium IIIA basierend auf der Quelle [11] rechnerisch einen geringfügig zu niedrigen Anteilswert (11,9 % statt 12,2 %, eigene Berechnung). Diese beiden tendenziell gegenläufigen Effekte bedingen – zusätzlich zu den unterschätzenden Aspekten – Unsicherheit in diesem Schritt.“</i> <u>Begründung:</u>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darauf, dass durch die Verwendung von Zahlen zu Stadium IIIB unter Umständen Zahlen für Patient:innen mitberücksichtigt werden, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst werden, geht MSD bereits im Dossier (Modul 3A) in den entsprechenden Berechnungsschritten ein und weist darauf hin, dass dadurch die ermittelte Obergrenze überschätzt sein könnte. Allerdings dürfte die Überschätzung aufgrund der Einschränkung auf primär resektable Patient:innen sehr gering ausfallen. Die Kritik an der Berechnung der Anteilszahl für Stadium IIIA ist berechtigt; hier liegt ein Fehler bei der Übernahme der Zahlen aus der Quartalsauswertung des CRISP-Registers in die Berechnungstabelle vor. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Obergrenze der im Dossier genannten Spanne für die GKV-Patientenzahlen ist aufgrund der Berücksichtigung von Patient:innen im Stadium IIIB mutmaßlich überschätzt, jedoch nur in geringem Ausmaß. Bezüglich des Anteils an Patient:innen im Stadium IIIA ist der durch das IQWiG genannte Wert von 12,2 % korrekt.	

Literaturverzeichnis

1. Merck, S., B.V. Dohme, and N.L. Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2024
2. Group, N.M.-a.C. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet, 2014. 383(9928): p. 1561-71.
3. Watanabe, S., Nakagawa, K., Suzuki, K, Takamochi, K., Ito, H., Okami, J., Aokage, K., Hisashi, S., Yoshioka, H., Zenke, Y., Aoki, T., Tsutani Y., Okada M, on behalf of the Lung Cancer Surgical Study Group (LCSSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2017. 47 (12): p. 1112-1118.
4. Schaer, D.A., Geeganage, S., Amaladas, N., Lu, Z. H. et al. The Folate Pathway Inhibitor Pemetrexed Pleiotropically Enhances Effects of Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res, 2019. 25: p. 7175-7188.
5. Tomasini, P., Barlesi, F., Mascaux C., Greillier, L. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. Ther Adv Med Oncol, 2016. 8 (3): p. 198-208.
6. Griesinger, F., G. Absenger, A. Bleckmann, W. Eberhardt, M. Eichhorn, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – Stand: November. 2022; Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>.
7. Leitlinienprogramm, O. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – März. 2024; Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienergebnisse der KEYNOTE 671 - Teilpopulation Patient:innen mit PD-L1-Status < 1 %. 2024.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 3 W: Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2023; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023_07_21_Modul3W_Nivolumab.pdf.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	06.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab – Keytruda® <i>2024-05-01-D-1059</i>
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.08.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet: Pembrolizumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (Europäische Kommission, 2024b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024). Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (Europäische Kommission, 2024a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie (Europäische Kommission, 2024c) erhalten. Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2024a). Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Kommission. (2024b). Keytruda - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Europäische Kommission. (2024c). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 6, 2024, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_de.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Pembrolizumab (NSCLC). Retrieved August 6, 2024, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7668/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1059.pdf

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	14. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059 MSD Sharp & Dohme GmbH Neoadjuvante Behandlung in Kombination mit Platinbasierter Chemotherapie und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i>	
Am 1. August 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) (1). Keytruda® ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen (2). Grundlage ist die Studie KEYNOTE-671. Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Behandlung des NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung zu der Nutzenbewertung von Pembrolizumab.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 Tabelle 2	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Transparenz, kurzfristige Änderung, einheitliches Vorgehen Für die Teilpopulation der Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) benennt der G-BA Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als alleinige ZVT für die neoadjuvante Behandlungsphase. In der IQWiG Nutzenbewertung wird dargelegt, dass die ZVT-Benennung von der benannten ZVT aus einem Beratungsgespräch abweicht und der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeignete Evidenz für die Fragestellung der Nutzenbewertung einreicht. Nivolumab ist seit 2023 zugelassen und es besteht eine Empfehlung in der S3-Leitlinie. Der G-BA beschloss erst im Februar 2024 einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (3, 4). Im gleichzeitig laufenden Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung des NSCLC (Vorgangsnummer: 2024-05-01-D-1058) wurden Atezolizumab und Osimertinib jedoch nicht für die jeweiligen Teilpopulationen (Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Patienten mit EGFR-Mutation nach platinbasierter Chemotherapie) als ZVT benannt, obwohl diese seit Juni 2022 bzw. Mai 2021 zugelassen sind, von den	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fachgesellschaften bei der ZVT- Bestimmung als Behandlungsstandard benannt wurden, in der S3-Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad A empfohlen werden und der G-BA einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beschloss (3, 5–7). Begründet wurde dies vom G-BA mit laufenden Entfristungsverfahren für Atezolizumab und Osimertinib (8). Hingegen wurde dazu im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer: 2023-07-01-D-953) Tisagenlecleucel als ZVT für Patienten mit DLBCL trotz eines noch laufenden Entfristungsverfahrens benannt (9, 10). Insgesamt erscheint das Vorgehen des G-BA bei der Benennung der ZVT aus Sicht von Roche für den pU schwerlich antizipierbar, zu kurzfristig und uneinheitlich. • Im Verfahren von Pembrolizumab zur neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-671) kam es zu einer kurzfristigen Änderung der ZVT mit Verfahrensbeginn, so dass der pU in diesem Fall keine Chance hatte geeignete Daten für die Nutzenbewertung vorzulegen. • Im Verfahren von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-091) wurde die Stimme der Fachgesellschaft bei der ZVT Benennung nicht	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausreichend berücksichtigt. Eine Änderung der ZVT auf Basis der Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Zeitpunkt der damaligen Beratung hätte dem pU ausreichend Zeit gegeben, sich auf eine ZVT-Änderung einzustellen. • Der Umgang des G-BA mit Wirkstoffen vor Ablauf eines Entfristungsverfahrens ist uneinheitlich. Vorgeschlagene Änderung: Eine höhere Transparenz bei der Benennung der ZVT, insbesondere in Bezug auf die angelegten Kriterien, wie zum Beispiel den Einfluss einer laufenden Entfristung und ein nachvollziehbares und einheitliches Vorgehen für eine bessere Planbarkeit ist wünschenswert. Die Einbindung der Fachgesellschaften und die Berücksichtigung deren Meinung ist aus Sicht von Roche bei der Benennung der ZVT essentiell, damit die ZVT den deutschen Versorgungsstandard adäquat widerspiegelt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18/ I.19	ZVT: Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in der neoadjuvanten Phase bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Fragestellung 2) In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE-671 stehen Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapien im Vergleichsarm zur Verfügung. Beide Kombinationen werden in Leitlinien empfohlen und sind im Rahmen einer "patientenindividuellen Therapie" neben anderen Therapieoptionen vom G-BA als ZVT für Fragestellung 2 benannt worden (3). Das IQWiG beanstandet die Umsetzung der ZVT. Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen in anderen Verfahren ab. Im Falle vergangener Verfahren, in denen der G-BA zur Umsetzung der ZVT "patientenindividuelle Therapie" eine Multi-Komparator-Studie gefordert hatte, aber eine Single-Komparator-Studie vorlag, wurde eine Unterteilung der Patientenpopulation vorgenommen (11–13). Daraus ergab sich mitunter, dass der Komparator „für die überwiegende Anzahl der Patienten eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ darstellt und die vorgelegten Daten für diese Patientenpopulation bewertet wurden (12). Vorgeschlagene Änderung:	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] Die Prüferärztinnen und Prüferärzte konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gemäß aktueller S3-Leitlinie sind Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignete Therapieoptionen in der neoadjuvanten Phase bei Patienten mit einem NSCLC im frühen Stadium (3). Es ist davon auszugehen, dass in die Studie KEYNOTE-671 im Rahmen einer „patientenindividuellen Therapie“ lediglich Patienten eingeschlossen wurden, für die diese Kombinationen als geeignete Therapien durch den Prüfarzt angesehen wurden. In früheren Verfahren mit Single-Komparator-Studien im Kontext von patientenindividueller Therapie wurden die Daten durch eine Unterteilung der Patientenpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen. Daher vertritt Roche den Standpunkt, dass in der Studie KEYNOTE-671 der Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bzw. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed zumindest für die Patienten der Fragestellung 2 adäquat ist. Dies ist vor allem unter dem bereits oben beschriebenen Aspekt relevant, dass die Änderung der ZVT erst mit Verfahrensstart festgelegt und mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung bekannt gegeben wurde, sodass der pU keine Gelegenheit hatte, die Daten gemäß dem neuen Zuschnitt der Population darzustellen.	eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2024.
3. AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie), 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie), 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), 2024.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2024.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. 2024_04_19_Modul3A_Pembrolizumab, 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vorthapien), 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason), 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)). Tragende Gründe Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab), 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Änderungsbeschluss Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vorthapie) (Patientengruppen, Therapiekosten), 2023.

5.4 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	15.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® IQWiG-Bericht – Nr. 1833 Projekt: A24-46 Version: 1.0 Stand: 30.07.2024 Veröffentlichung: 01.08.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V (2024-05-01-D-1059) für die Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapeutischer Bedarf	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Therapeutischer Bedarf Lungenkarzinome repräsentieren primär pulmonale epitheliale Malignome (1). Im Jahr 2020 erkrankten 22.590 Frauen und 34.100 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge. Davon verstarben 17.066 Frauen und 27.751 Männer an dieser Erkrankung (2). Damit stellt Lungenkrebs bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt (2). Das Lungenkarzinom wird histologisch in die kleinzellige (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst (1). Eine frühzeitige Diagnose und konsekutive Therapieinitiierung ist essentiell, um die Überlebensrate und Lebensqualität der Patienten zu	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessern. Dabei nimmt eine Operation insbesondere in den Stadien I bis IIIA eine zentrale Rolle ein, da die Tumoresektion das Verfahren der Wahl für eine Kuration darstellt (1, 3). Die perioperative Behandlung ist für dieses Patientenkollektiv entsprechend ein bedeutender Baustein im Therapiealgorithmus. Einerseits, um präoperativ (neoadjuvant) die Ausgangsposition für die Tumoresektion zu verbessern und andererseits, um postoperativ (adjuvant) etwaig verbliebene Krankheitsherde zu kontrollieren und das Rezidivrisiko zu minimieren. Sowohl für das neoadjuvante als auch für das adjuvante Setting werden gegenwärtig versorgungsrelevante Kombinationschemotherapien eingesetzt. Die mit etwa 15 % bis 40 % sehr niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten im Stadium IIIA (1) zeigen allerdings, dass insbesondere in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien effektivere und gut verträgliche Therapieoptionen benötigt werden. Immuncheckpointinhibitoren, wie Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Inhibitoren können hierbei eine tragende Rolle einnehmen, um die perioperative Versorgung der Patienten mit NSCLC zu verbessern.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2023.
3. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion Version 3.0. 2024.

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab - NSCLC, neoadjuvant + adjuvant
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9 Zeile 39 - 43 & S. I.10 Zeile 4 - 7	Anmerkungen: <i>„In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 war für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht-plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht umgesetzt, denn den Prüferärztinnen und Prüferärzten stand eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung. ... Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 10 ff.: Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Da die Phase 3-Studie KEYNOTE 671 die bestverfügbare Evidenz darstellt, ist diese für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. <u>Begründung:</u> Die Auswahl der Therapieoptionen in der Studie KEYNOTE 671 ist auf dem aktuellen Stand der klinischen Praxis. Die Verwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin für plattenepitheliale Histologien und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed für nicht-plattenepitheliale Histologien basiert auf fundierten klinischen Evidenzen und den bestehenden Therapieempfehlungen (1). Studien zeigen, dass diese Kombinationen wirksame und etablierte Optionen in der neoadjuvanten Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC; <i>non-small cell lung cancer</i>) darstellen (2, 3). Aufgrund dessen sollte nochmals geprüft werden, ob die vorgegebenen Vergleichstherapien den tatsächlichen wissenschaftlichen Standard abbilden oder aus anderen Gründen so definiert wurden. Zusammenfassend ist die von der Phase 3-Studie KEYNOTE 671 bereitgestellte Evidenz zur Bewertung der relevanten Endpunkte aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz bedeutend. Die	a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> und b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Als Therapieregime erhielten die Patientinnen und Patienten zuerst eine neoadjuvante Behandlung. Die Operation erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Im Anschluss erhielten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 bis 12 Wochen nach der R0-Resektion die adjuvante Behandlung. KEYNOTE 671 ist eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in der in der Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse sollten daher zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.	Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant) mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wird. In die Studie wurden insgesamt 797 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (nur T3-4N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. 397 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der Platin-basierten Chemotherapie in beiden Armen sind Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Des Weiteren können operierte Patientinnen und Patienten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorstadium der Lymphknoten oder schwerwiegende Resttumor) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. In der adjuvanten Behandlungsphase ist der Einsatz von weiteren Arzneimitteln grundsätzlich erlaubt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Daten für die Gesamtpopulation (keine Unterteilung nach Tumorzell-PD-L1-Expression) vorgelegt. Dabei wiesen 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % auf. Die seit April 2018 laufende Studie wird in 227 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Südafrika sowie Nord- und Südamerika durchgeführt. Zur Studie KEYNOTE 671 liegen Datenschnitte vom 29. Juli 2022 und vom 10. Juli 2023 vor. [...] Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zum Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung eine zusammengefasste Patientenpopulation betrachtet und die Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt als Vergleich eine neoadjuvante Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Er bezieht sich in Modul 3A des Dossiers auf die zuvor im Rahmen der Beratung festgelegte patientenindividuelle Therapie, die sich auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegenden Verfahren hat der G-BA nach dem Merkmal Tumorzell-PD-L1-Expression differenziert. Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientengruppe a) und Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientengruppe b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Mit dem Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. 138 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren in den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 671 und 151 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie (entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) beziehungsweise einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Prüferinnen und Prüfer konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferinnen und Prüfer aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. [...] <u>Mortalität</u> In der Studie KEYNOTE 671 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Es zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cisplatin

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung). Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Relevante Informationen zu den Folgetherapien, wie etwa Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, wurden für die relevante Teilpopulation nicht in vollem Umfang vorgelegt. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien. <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. [...] Insgesamt bildet die post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet. Es liegen jeweils keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i> Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS vor. Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. <u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30 vor. Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die die vorgelegten Daten aufgrund der

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i> Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. <i>Spezifische UE</i> <i>Immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)</i>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt in Modul 4 A des Dossiers unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE für die Gesamtpopulation vor. Diese Endpunkte wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse vorgelegt, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A des Dossiers definierten Endpunkte handelt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich jeweils ein Nachteil der Intervention gegenüber dem Kontrollarm. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie KEYNOTE 671 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) vor. Insgesamt wird die ausgewählte patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten als eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogen Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für keine der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogen Lebensqualität und Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) ist ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2022. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 01.09.2024]
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP , et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 346(2): 92-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011954>
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J , et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 26(21): 3543-51. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.0375>

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA® im Anwendungsgebiet: Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059) IQWiG-Berichte – Nr. 1833, Dossierbewertung, A24-46, Version 1.0, 30.07.2024
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) im Anwendungsgebiet (AWG) des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie, Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von Nivolumab (Opdivo®), das ebenfalls zur Behandlung des NSCLC, neoadjuvante Behandlung, zugelassen ist [1], ist BMS direkt von der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab betroffen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II. 7 Abs. 2 bis S. II.9 Abs. 3 und S. II.11 Abs.1 und S. II.12 Abs. 1	Anmerkung zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation BMS begrüßt die insgesamt konsistente Vorgehensweise der Zielpopulationsableitung im Vergleich zum vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab aus dem Jahr 2023 im ähnlichen Anwendungsgebiet „neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen Patienten mit NSCLC mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko“ [2]. BMS stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer zu, dass die Angaben zu Schritt 6 auch eine Überschätzung darstellen können, da nicht bei allen Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach der Operation auch eine adjuvante Therapie (perioperatives Therapiekonzept) angezeigt ist.	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 18 f.: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte. Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten).

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten). 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA 49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten). 4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten). 5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten). 6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 % 6a. Patientengruppe a) (≥ 1 %): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten) 6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 Abs. 1 bis S. I.7 Abs. 1 und S. I.9 Abs. 3 und S. I.9 Abs. 5 bis S. I.10 Abs. 1 und S. I.11 Abs 1 bis I.12 Abs. 1 und S. I.13 Abs. 3 bis S. I.14 Abs. 1	Anmerkung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Fragestellung 2 (Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %, neoadjuvante Behandlung) Laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die ZVT für die Fragestellung 2 nicht umgesetzt, da den Prüfarzten keine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, zur Verfügung stand. Insbesondere bemängelt das IQWiG, dass keine Möglichkeit gegeben war, das Drittgenerationszytostatikum der systemischen Chemotherapie aufgrund einer patientenindividuellen Therapieentscheidung auszuwählen. Aus Sicht von BMS sind die als ZVT genannten platinhaltigen Kombinationschemotherapien insgesamt als gleichwertig anzusehen. In der Gesamtschau aktueller Leitlinien sind Kombinationspartner (Drittgenerationszytostatika) insgesamt als gleichwertig zu sehen [3–8]. Auch von den Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden die Kombinationspartner als gleichwertige Therapieoptionen betrachtet. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es laut Fachgesellschaften nicht [9]. Die AkdÄ erläutert: „Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie ist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit drei bis vier	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 7f.: [...] b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$ haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und S. I.18 Abs. 3 bis S. I.19 Abs. 2 und S. I.20 Abs. 1 bis S. I.23 Abs. 1	Zyklen“ [9]. In den Leitlinien und von den Fachgesellschaften werden keine Kriterien für die Auswahl eines speziellen Kombinationspartners angegeben [3–9]. Fehlende Kriterien für die Auswahl werden auch durch weitgehend vergleichbare Kontraindikationen der Kombinationspartner unterstrichen. Zudem werden auch im Versorgungsalltag die verschiedenen Kombinationspartner eingesetzt [10]. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass der behandelnde Arzt die Entscheidung über die für den Patienten geeigneten Therapieoptionen – basierend auf validen Gründen und unter Berücksichtigung aller patientenindividuellen Kriterien – bereits vor dem Einschluss in eine klinische Studie trifft. Dementsprechend würden Patienten, für welche die in der Studie verabreichten Therapien keine patientenindividuell geeignete Behandlung darstellen, nicht in die Studie eingeschlossen werden. Fazit: Die ZVT ist für Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Fragestellung 2) aufgrund der Gleichwertigkeit der platinbasierten Chemotherapieregime hinreichend adäquat umgesetzt.	Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt. Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen. In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1- Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-KomparatorStudie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. und Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12:

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] Die Prüferinnen und Prüfer konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferinnen und Prüfer aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2024; 2024. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 19.08.2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf, aufgerufen am 19.08.2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>, aufgerufen am 19.08.2024.
4. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer; 2022. Verfügbar unter: <https://cancer.org.au/clinical-guidelines/lung-cancer/lung-cancer-treatment>, aufgerufen am 19.08.2024.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 19.08.2024.
6. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 19.08.2024.
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.

8. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-162-z Nivolumab. Stand: Juli 2023; 2023.
10. AIO Studien gGmbH. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim analysis 2021. Database cut: 30.06.2021. Data on file; 2021.

5.7 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zu der am 01. August 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) in der Indikation neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059) Stellung. Pembrolizumab ist als perioperative Behandlung in der o.g. Indikation seit dem 25. März 2024 in Deutschland zugelassen (1). In einem Beratungsgespräch vom 07. September 2022 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest (2): „Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und • simultaner Strahlenchemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion. Gefolgt von adjuvanter Behandlung: • Best-Supportive-Care“ Dabei wurden die folgenden Chemotherapieregime als geeignet angesehen:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Paclitaxel • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Docetaxel • Cisplatin plus Gemcitabin • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie in Kombination mit simultaner Strahlentherapie: • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom).“ Der pharmazeutische Unternehmer (pU) MSD Sharp & Dohme GmbH legt daraufhin die Studiendaten der randomisierten doppelblinden vergleichenden Studie KEYNOTE 671 vor, in der Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung in Kombination mit Cisplatin+Pemetrexed (für nicht-plattenepitheliale Histologie) bzw. Cisplatin+Gemcitabin (für plattenepitheliale Histologie) gefolgt von Operation und einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab Monotherapie mit einer neoadjuvanten cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie (Pemetrexed bzw. Gemcitabin je nach Histologie) gefolgt von Operation gefolgt von Placebo verglichen wurde. Mit dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC bei Patient:innen mit PD-L1-Status $\geq 1\%$ vom 01. Februar 2024 erweiterte der G-BA zwar die Wahlmöglichkeit der Platin-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komponente zu „Cisplatin <i>oder</i> Carboplatin“ und löschte gleichzeitig den möglichen Kombinationspartner Etoposid, jedoch wurde diese Aktualisierung nicht im hier gegenständlichen Dossier des pU (MSD) adressiert. Mit Start des Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie aktualisierte der G-BA die zVT erneut, sodass letztlich die o.g. zVT nur noch für Patient:innen mit PD-L1-Status <1% gilt. Für Patient:innen mit PD-L1-Status ≥1% setzte der G-BA einzig Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie (neoadjuvant) gefolgt von BSC (adjuvant) als zVT fest. Die Ableitung dieser neuen zVT geht aus den auf der G-BA-Webseite verfügbaren Dokumenten des Verfahrens nicht hervor. Insgesamt hat dieser Wechsel und die sich daraus ergebene Teilung der Zielpopulation zur Folge, dass die Studiendaten der vorgelegten Studie KEYNOTE 671 vom IQWiG vollständig abgelehnt wurden mit dem Hinweis, dass die zVT wegen fehlender Aufteilung der Patientenpopulation nicht mehr abgebildet werde. Für die Subpopulation mit PD-L1-Status <1% nahm das IQWiG darüber hinaus eine Prüfung der grundsätzlichen Eignung der Studie KEYNOTE 671 hinsichtlich der Umsetzung der zVT vor. AstraZeneca möchte sich im Folgenden zu der hier vorliegenden Situation sowie der Möglichkeit einer Ableitung des Zusatznutzens äußern.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.18-19	IQWiG: „In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 war für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht umgesetzt, denn den Prüferärztinnen und Prüferärzten stand eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung. Insbesondere war keine Möglichkeit gegeben, das Drittgenerationszytostatikum der systemischen Chemotherapie aufgrund einer patientenindividuellen Therapieentscheidung auszuwählen.“ [...] „Ebenso war es den Prüferärztinnen und Prüferärzten nicht möglich aufgrund patientenindividueller Faktoren Carboplatin als platinhaltige Komponente der neoadjuvanten Chemotherapie auszuwählen, da der alleinige Einsatz von Cisplatin in der Studie KEYNOTE 671 vorgeschrieben war.“ Vorgeschlagene Änderung:	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] Die Prüferärztinnen und Prüferärzte konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen. <i>Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie</i> Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Anhörung zur letzten Nutzenbewertung von Nivolumab im gleichnamigen Anwendungsgebiet (AWG) wurde ausführlich erörtert, inwieweit sich die eingesetzten Chemotherapieregime voneinander unterscheiden und inwieweit für einzelne Patient:innen jeweils am besten geeignete Kombinationen bestehen (3). Dies wurde seitens der medizinischen Fachgesellschaften einhellig verneint, sodass in den Tragenden Gründen des G-BA zur Definition der zVT folgende Erklärung finden lässt: „Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen werden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt.“ (4) Letztendlich wird dem behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Ärztin somit die Wahl der Chemotherapiekombination für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC offen gelassen. Inwieweit dies zu einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse unter Betrachtung verschiedener Chemotherapieregime führt, ist damit jedoch nicht zu beantworten. Dieser Aspekt gilt sowohl mit Hinblick auf den Einsatz von Gemcitabin bzw. Pemetrexed als auch für Cisplatin in der Studie KEYNOTE 671, während Carboplatin nicht als Wirkstoff in der Studie	empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angeboten wurde. Grundsätzlich kann für jede Studie, insbesondere doppelblinde Studien wie diese hier, angenommen werden, dass Patient:innen nur eingeschlossen werden, wenn zumindest der Vergleichsarm die individuell beste Therapieoption bietet. Ferner wird standardmäßig vom G-BA die Möglichkeit offen gelassen, bei nur einer Therapiemöglichkeit zu prüfen, inwieweit die in der Studie getroffenen Aussagen möglicherweise auf nur diese eine Option zutreffen können. So ist dies auch in Tabelle 2 der Nutzenbewertung des IQWiG in Fußnote b zu finden. Folglich ist es nicht sachgerecht, aufgrund der vermeintlich zu geringen Auswahlmöglichkeiten die zVT als nicht hinreichend umgesetzt anzusehen, unabhängig davon, ob geeignete Daten zu den jetzt neu definierten Subpopulationen vorliegen oder nicht.	

Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2024.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 19. April 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7665/2024_04_19_Modul_3A_Pembrolizumab.pdf [Zugriff am 16.08.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Nivolumab (D-966). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Dezember 2023 von 10:00 Uhr bis 11:13 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-977/2023-12-11_Wortprotokoll_Nivolumab_D-966.pdf
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Pembrolizumab ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom. Das IQWiG unterteilt in Patient*innen a) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent mit hohem Rezidivrisiko (neoadjuvant + adjuvant); sowie in Patient*innen b) mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 Prozent mit hohem Rezidivrisiko (neoadjuvant + adjuvant). Für Patientengruppe a) legt der G-BA Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie (neoadjuvant) oder best supportive care (adjuvant) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für die Patient*innengruppe b) führt der G-BA patientenindividuelle Therapie unter Auswahl mehrerer Optionen (neoadjuvant) oder best supportive care (adjuvant) als zweckmäßige Vergleichstherapie auf. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das IQWiG zieht die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie nicht heran, da die Behandlung im Vergleichsarm nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der AIO, DGHO, DGP

Datum	22. August 2024
Stellungnahme zu	Pembrolizumab
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Pembrolizumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>PD-L1 Expression $\geq 1\%$</td><td>Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von BSC</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>PD-L1 Expression $< 1\%$</td><td>Neoadjuvante Chemotherapie oder simultane Strahlenchemotherapie</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	PD-L1 Expression $\geq 1\%$	Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von BSC	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	PD-L1 Expression $< 1\%$	Neoadjuvante Chemotherapie oder simultane Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
PD-L1 Expression $\geq 1\%$	Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von BSC	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																								
PD-L1 Expression $< 1\%$	Neoadjuvante Chemotherapie oder simultane Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • In der aktuellen Situation einer Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC gibt es mehrere, zweckmäßige Vergleichstherapien. Dazu gehört die neoadjuvante, Platin-basierte Chemotherapie entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Die vom G-BA festgelegte ZVT mit Nivolumab ist aufgrund der Schwächen der hier zugrundeliegenden Zulassungsstudie nicht als alleinige ZVT geeignet. • Die Bildung von Subpopulationen auf der Basis einer PD-L1-Expression $\leq 1\%$ ist umstritten. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-617, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab neoadjuvant/adjuvant in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie versus Chemotherapie + Placebo. • Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 48 Monaten. • Die Rate unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). • Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie, aber nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimittel eingesetzt. Die neoadjuvante/adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist ein neuer Standard in der Therapie von Pat. mit resektablem NSCLC in den Stadien II, IIIA und IIIB. Die vorliegenden Daten zu Pembrolizumab bestätigen, dass es sich hier um einen Substanzklasseneffekt handelt.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Aktuell ändern sich die Konzepte beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko durch Integration perioperativer, systemischer Therapie. Früherer Standard beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko war die adjuvante Platin-basierte Chemotherapie. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. Nach Einführung der Immuntherapie wurde sie ergänzt durch die zeitlich begrenzte, adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bedeutung der Expression von PD-L1 bestimmt die unterschiedlichen Zulassungsindikationen, ist aber abschließend nicht konsistent beantwortet [5]. Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändert sich aktuell. Bezüglich der alleinigen, Platin-basierten Chemotherapie galt früher, dass die Induktionschemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die Rate pathologischer Komplettremissionen der mediastinalen Lymphknoten hat, aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
verlängern [6, 7]. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Jetzt wird die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen. Zugelassen ist Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie [8]. Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der perioperativen Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko <table><tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>pCR²</th><th>EFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜL⁵ (HR⁴)</th></tr><tr><td>KEYNOTE-617 [9], Dossier</td><td>NSCLC, Stadien II, IIIA, IIIB</td><td>Chemotherapie</td><td>Chemotherapie + Pembrolizumab</td><td>797</td><td>4,0 vs 18,1⁶ p < 0,001</td><td>18,3 vs 47,2 0,59⁷ p < 0,001</td><td>52,4 vs n.e. 0,72 p = 0,011</td></tr></table> ¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht; Auf der Basis der Daten wurde Pembrolizumab in der neoadjuvanten/adjuvanten Therapie des NSCLC im Oktober 2023 von der FDA und im März 2024 von der EMA zugelassen.	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	KEYNOTE-617 [9], Dossier	NSCLC, Stadien II, IIIA, IIIB	Chemotherapie	Chemotherapie + Pembrolizumab	797	4,0 vs 18,1 ⁶ p < 0,001	18,3 vs 47,2 0,59 ⁷ p < 0,001	52,4 vs n.e. 0,72 p = 0,011	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)										
KEYNOTE-617 [9], Dossier	NSCLC, Stadien II, IIIA, IIIB	Chemotherapie	Chemotherapie + Pembrolizumab	797	4,0 vs 18,1 ⁶ p < 0,001	18,3 vs 47,2 0,59 ⁷ p < 0,001	52,4 vs n.e. 0,72 p = 0,011										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise dem Therapiestandard. Unabhängig vom PD-L1-Status wird in der adjuvanten Therapie die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren entsprechend dem Zulassungsstatus empfohlen. Wir weisen hier – wie auch in unserer Stellungnahme zum Verfahren 2023-08-01-D-966 - daraufhin, dass die hier für weite Teile des Verfahrens festgelegte Studie CheckMate 816 ohne Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt worden war. Der Zusatznutzen war vom G-BA mit ‚nicht quantifizierbar‘ festgelegt worden.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		• simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorphistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin. Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Best-Supportive-Care Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV: [...] zu 4. [...] Die Evidenz zur im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehenden perioperativen Therapiesituation, einer neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung, ist limitiert. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit resezierbarem NSCLC in den Tumorstadien II,

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		IIIA und IIIB (N2) eingeschlossen. Die Empfehlungen in Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. a) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine neoadjuvante, kombinierte Immunchemotherapie in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2). Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie aus der zulassungsbegründenden Studie Checkmate 816 für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (im Folgenden: Fachgesellschaften), führen in einer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren aus, dass es beim resektablen NSCLC mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gäbe. Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändere sich

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aktuell. Die alleinige Platin-basierte Chemotherapie hatte einen günstigen Einfluss auf verschiedene krankheitsbedingte Faktoren, hätte aber aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren hätte den Vorteil, dass zum Zeitpunkt der Behandlung eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Demgegenüber ständen Schwächen der zugrundeliegenden Zulassungsstudie von Nivolumab. Weiterhin sei die Bildung von Subpopulationen auf Basis der PD-L1-Expression umstritten. Aktuell werde die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen, dies wurde in der mündlichen Anhörung bestätigt. Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie ist für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mit Beschluss vom 1. Februar 2024 wurde in der Nutzenbewertung für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für Patientenpopulation a) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt. Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen. In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1- Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt. Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig. Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{2,3}, der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird erstmals ein für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV). [...]

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Laut S3-Leitlinie ist die Tumorzell-PD-L1-Expression ein Entscheidungskriterium für eine anti-neoplastische Induktionstherapie. Der G-BA betrachtet es daher als sachgerecht, die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1-Expression analog dem Zulassungsmerkmal Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der neoadjuvanten Immunchemotherapie in Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) aufzuteilen. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Leitlinien empfehlen, dass die posttherapeutischen Komplikationen, die nach der Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden sollten. [...] ² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH),

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. ³ Singh et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41:4430-4432.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie KEYNOTE-617, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen: Stadium II 30% Stadium III 70% Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimary Endpunkte von KEYNOTE-617. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Relevant sind Details der Auswertung: In der Kaplan-Meier-Kurve separieren sich die beiden Studienarme zunehmend nach etwa 18 Monaten.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 13: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> <u>[...]</u> <u>Mortalität</u> In der Studie KEYNOTE 671 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Es zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung). Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Relevante Informationen zu den Folgetherapien, wie etwa Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, wurden für die relevante Teilpopulation nicht in vollem Umfang vorgelegt. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben (EFÜ) / Rate pathohistologischer Komplettremissionen (pCR) Das ereignisfreie Überleben war koprimer Endpunkt von KEYNOTE-617. Es wurde im Pembrolizumab-Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,59 in der Gesamtpopulation verbessert. Die Wirksamkeit wird u. a. vom PD-L1-Status beeinflusst, siehe Abbildung 1. Die Rate pathohistologischer Komplettremissionen wurde in der Gesamtpopulation um den Faktor 4 gesteigert. Relevant für die Zulassung von Pembrolizumab in der neoadjuvanten Therapie war die Analyse der präspezifizierten Parameter, siehe Abbildung 1. Abbildung 1: Ereignisfreies Überleben [6]	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 13 ff.: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den

vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

[...]

Insgesamt bildet die post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegen jeweils keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS vor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hier zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab beim Stadium III gegenüber dem Stadium II und bei Pat. mit höherer Expression von PD-L1.	Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 15: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[...] <u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30 vor. Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Pembrolizumab nicht signifikant erhöht, siehe Tabelle 3. Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Pembrolizumab bei 12,6%, im Kontrollarm bei 5,3%. Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6] <table><tr><th rowspan="2">Event</th><th colspan="2">Pembrolizumab Group (N=396)</th><th colspan="2">Placebo Group (N=399)</th></tr><tr><th>Any Grade</th><th>Grade 3–4</th><th>Any Grade</th><th>Grade 3–4</th></tr><tr><td>Nausea</td><td>215 (54.3)</td><td>8 (2.0)</td><td>204 (51.1)</td><td>6 (1.5)</td></tr><tr><td>Neutrophil count decreased</td><td>167 (42.2)</td><td>82 (20.7)</td><td>167 (41.9)</td><td>78 (19.5)</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>143 (36.1)</td><td>29 (7.3)</td><td>135 (33.8)</td><td>22 (5.5)</td></tr><tr><td>White blood cell count decreased</td><td>111 (28.0)</td><td>21 (5.3)</td><td>98 (24.6)</td><td>22 (5.5)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>108 (27.3)</td><td>6 (1.5)</td><td>94 (23.6)</td><td>3 (0.8)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>106 (26.8)</td><td>3 (0.8)</td><td>100 (25.1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td><td>91 (23.0)</td><td>6 (1.5)</td><td>88 (22.1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>75 (18.9)</td><td>4 (1.0)</td><td>58 (14.5)</td><td>1 (0.3)</td></tr></table>	Event	Pembrolizumab Group (N=396)		Placebo Group (N=399)		Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4	Nausea	215 (54.3)	8 (2.0)	204 (51.1)	6 (1.5)	Neutrophil count decreased	167 (42.2)	82 (20.7)	167 (41.9)	78 (19.5)	Anemia	143 (36.1)	29 (7.3)	135 (33.8)	22 (5.5)	White blood cell count decreased	111 (28.0)	21 (5.3)	98 (24.6)	22 (5.5)	Fatigue	108 (27.3)	6 (1.5)	94 (23.6)	3 (0.8)	Constipation	106 (26.8)	3 (0.8)	100 (25.1)	0	Decreased appetite	91 (23.0)	6 (1.5)	88 (22.1)	0	Vomiting	75 (18.9)	4 (1.0)	58 (14.5)	1 (0.3)	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 15 f.: b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i> Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen
Event	Pembrolizumab Group (N=396)		Placebo Group (N=399)																																																
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4																																															
Nausea	215 (54.3)	8 (2.0)	204 (51.1)	6 (1.5)																																															
Neutrophil count decreased	167 (42.2)	82 (20.7)	167 (41.9)	78 (19.5)																																															
Anemia	143 (36.1)	29 (7.3)	135 (33.8)	22 (5.5)																																															
White blood cell count decreased	111 (28.0)	21 (5.3)	98 (24.6)	22 (5.5)																																															
Fatigue	108 (27.3)	6 (1.5)	94 (23.6)	3 (0.8)																																															
Constipation	106 (26.8)	3 (0.8)	100 (25.1)	0																																															
Decreased appetite	91 (23.0)	6 (1.5)	88 (22.1)	0																																															
Vomiting	75 (18.9)	4 (1.0)	58 (14.5)	1 (0.3)																																															

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>					
	Platelet count decreased	74 (18.7)	20 (5.1)	74 (18.5)	24 (6.0)	sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. <i>Spezifische UE</i> <i>Immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt in Modul 4 A des Dossiers unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE für die Gesamtpopulation vor. Diese Endpunkte wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse vorgelegt, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A des Dossiers definierten Endpunkte handelt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, Ödem peripher
	Blood creatinine increased	56 (14.1)	3 (0.8)	48 (12.0)	0	
	Diarrhea	52 (13.1)	6 (1.5)	56 (14.0)	3 (0.8)	
	Alanine aminotransferase increased	51 (12.9)	7 (1.8)	31 (7.8)	4 (1.0)	
	Asthenia	45 (11.4)	4 (1.0)	55 (13.8)	2 (0.5)	
	Rash	45 (11.4)	3 (0.8)	26 (6.5)	0	
	Alopecia	40 (10.1)	0	40 (10.0)	1 (0.3)	
	Im Pembrolizumab-Arm starben 13 Pat. in den 90 Tagen nach der Operation, im Kontrollarm verstarben 5 Pat.					

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(UE), und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich jeweils ein Nachteil der Intervention gegenüber dem Kontrollarm. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich vor allem mit methodischen Aspekten fehlender Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [11]. ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab NSCLC neoadjuvant und adjuvant A	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Pembrolizumab wird in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie eingesetzt. Keines der in Kombination eingesetzten Arzneimittel gehört zu den „neuen“ Arzneimitteln, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	7. Ausmaß des Zusatznutzens Die Kombination Pembrolizumab mit Platin-basierter Chemotherapie führte gegenüber einer alleinigen, neoadjuvanten Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 16:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Ein optimales Studiendesign zum Wert eines neuen Immuncheckpoint-Inhibitors in der perioperativen Therapie beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko hätte mehrere Kontrollarme: 1. Neoadjuvante Chemotherapie, keine adjuvante Therapie 2. Keine neoadjuvante Therapie, adjuvante Immunchemotherapie 3. Neoadjuvante Immunchemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor A, keine adjuvante Therapie 4. Neoadjuvante Immunchemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor A, adjuvante Immuntherapie Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für die erste, 'saubere' Option entschieden. Wir halten das für gerechtfertigt. Die vom G-BA festgelegte, vierte Option hat einige Schwächen, die im Rahmen der Nutzenbewertung zur Studie CheckMate 816 diskutiert wurden und zur Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens seitens des G-BA führten. <u>Plausibilität der Ergebnisse</u> Inzwischen liegen Daten von drei randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der perioperativen Therapie des resektablen NSCLC vor. Insbesondere die Daten zu	b) <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1- Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> [...] <u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie KEYNOTE 671 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) vor. Insgesamt wird die ausgewählte patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten als eine

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nivolumab [12] und zu Durvalumab sind den hier diskutierten Ergebnisse von KEYNOTE-617 sehr ähnlich. <u>Subpopulationen</u> Kritisch ist derzeit die Diskussion zur Wertigkeit eines Schwellenwertes bei einer PD-L1 Expression <1%. Die Hazard Ratio für das ereignisfreie Überleben verbessert sich mit zunehmender Expression von PD-L1, liegt aber auch bei Pat. mit niedriger Expression von PD-L1 bei 0,77. Die Zulassungsstudie war nicht auf einen Unterschied in dieser Subpopulation gepowert. Es ist schwierig, diesen Pat. die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorzuenthalten. Die Ergebnisse von KEYNOTE-617 unterstützen die Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Richtung der Integration einer perioperativen Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.	hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogen Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für keine der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogen Lebensqualität und Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) ist ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
5. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
6. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
7. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
8. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 386:1973-1985, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
9. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:491-503, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
10. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al.: Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:1672-1684, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304875](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
12. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al., CheckMate 77T Investigators: Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 May 16;390(19):1756-1769. DOI: 10.1056/NEJMoa2311926.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab (D-1059)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2024
von 13:00 Uhr bis 13:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Tränkl

Frau Frénoy

Frau Hecker

Herr Funk

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Engelking

Herr Dr. Jumpertz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Martensson

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Dauber

Herr Dr. Grötzinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Potzner

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Ebsen

Frau Fimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Dr. Pägelow

Herr Grubert

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir setzen am heutigen Montag unsere Anhörung fort. Die meisten von Ihnen hatten eben schon das Vergnügen, aber ich begrüße Sie nichtsdestotrotz noch einmal ganz herzlich hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es sind einige neu hinzugekommen. Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel und verrete heute Herrn Professor Hecken.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab. Das Thema hatten wir eben schon, jetzt in einem anderen Anwendungsbereich, nämlich als Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC.

Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Hierzu hat es Stellungnahmen gegeben, die schriftlich eingereicht wurden, einmal vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von den Fachgesellschaften hier die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, und diese Fachgesellschaften haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Weitere pharmazeutische Unternehmer, die Stellungnahmen abgegeben haben, sind Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, BeiGene Germany GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Roche Pharma GmbH. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa, eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Tränkl, Frau Frénoy, Frau Hecker und Herr Funk, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger – er ist noch nicht da –, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Engelking und Herr Dr. Jumpertz, für Roche Pharma Frau Dr. Berning und Frau Dr. Martensson, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Herr Dr. Grötzinger, für Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, für AstraZeneca Herr Dr. Ebsen und Frau Fimm, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Herr Grubert sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Der pharmazeutische Unternehmer erhält jetzt die Gelegenheit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Aber zunächst der einleitende Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Niemann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben nun zum zweiten Mal die Gelegenheit, uns mit Ihnen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab als neue Behandlung für Patientinnen und Patienten, die an frühen Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms oder NSCLC leiden, auszutauschen. Ich sitze immer noch mit meinen Kolleginnen und Kollegen in unserem Büro in München, Herr Funk hinter mir vom Bereich Medizin, Frau Tränkl vom Bereich HTA und Frau Hecker vom Bereich Market Access. Ich bin Edith Frénoy und koordine unsere Arbeit für MSD.

Wir haben es gerade besprochen, der unmet medical need in frühen Stadien des NSCLC bleibt hoch. Wir möchten mit Ihnen nun die erste Zulassung im perioperativen Setting besprechen. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur

neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der frühen Stadien des resezierbaren NSCLC basierend auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 671.

Die Studie KEYNOTE 671 ist eine qualitativ hochwertige Studie, die alle Anforderungen des AMNOG erfüllt. Sie ist randomisiert und doppelt verblindet. Sie umfasst 800 Patientinnen und Patienten, unter anderem aus 14 deutschen Zentren. Neben der Hochwertigkeit der Studie sind es allerdings die Ergebnisse, die eine klare Sprache sprechen. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben. Das Sterberisiko konnte um 28 Prozent verringert werden. Das Rezidivrisiko wurde um 41 Prozent gesenkt. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Pembrolizumab-Arm nicht erreicht. Damit kann man die Ergebnisse der KEYNOTE 671 sicherlich als herausragend bezeichnen. Mit Pembrolizumab als perioperative Behandlung haben Patientinnen und Patienten somit eine bessere Chance auf Heilung.

Umso mehr bedauern wir zutiefst, dass diese Schlüsselstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Wir sind der zVT-Bestimmung des G-BA gefolgt, doch die zVT wurde nach Einreichen unseres Dossiers geändert, und das IQWiG verzichtet somit auf die Bewertung der Studiendaten.

Allerdings handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht um eine rein neoadjuvante oder rein adjuvante Therapie, sondern um eine perioperative Behandlungssituation. Wenn eine postoperative adjuvante Fortführung der Immuntherapie als Option zur Verfügung stehen soll, ist Pembrolizumab derzeit die einzige Option mit entsprechender Zulassung, die dies erlaubt. Darüber hinaus ist Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen. Der Studienkomparator in der Studie KEYNOTE 671 ist somit adäquat für eine Bewertung im perioperativen Setting.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Pembrolizumab ist die erste Immuntherapie, die als perioperative Behandlung in frühen Stadien des NSCLC zugelassen ist, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status. Die Studie KEYNOTE 671 ist qualitativ hochwertig und beinhaltet Daten zu 14 deutschen Zentren. Somit sind die erstellten Daten nah am deutschen Versorgungskontext und der Patientenklientel. Die Studie KEYNOTE 671 zeigt herausragende Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten, unter anderem beim Gesamtüberleben mit einer Verringerung des Sterberisikos um 28 Prozent. Diese Daten sind adäquat für die Nutzenbewertung im AMNOG. In der Gesamtschau leiten wir somit einen erheblichen Zusatznutzen in der perioperativen Situation der frühen Stadien des NSCLC ab. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen Ihnen jetzt in der Diskussion zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Frénoy, für die Einführung. – Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die Kliniker: Sie beschreiben, dass sich in der aktuellen Situation der Therapiestandard beim resektablen NSCLC ändert und dass es mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gebe. Würden Sie diesbezüglich bitte näher ausführen, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko darstellt und welche Kriterien für die Behandlungsentscheidung maßgeblich sind? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage: Wie beurteilen Sie die perioperative bzw. neoadjuvante und adjuvante Anwendung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer entweder neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung? Gibt es diesbezüglich aus Ihrer Sicht bestimmte Vor- oder Nachteile zu berücksichtigen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Ich beginne mit der Geschichte, die der G-BA und wir gemeinsam haben, und das ist im Jahr 2014. Wir haben im Frühjahr 2014 mit Ihnen über die frühe Nutzbewertung von Dabrafenib diskutiert. Sie haben es vorhin gerade für das Gliom getan. Damals ging es um das Melanom. Die Diskussion, die wir damals hatten, war, dass Dabrafenib einen deutlichen Vorteil in der Therapie des metastasierten Melanoms hatte, aber zwei Jahre nach Vemurafenib zugelassen wurde. Vemurafenib war der erste BRAF-

Inhibitor, und da hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Damals war über die zwei Jahre vor der Zulassung von Dabrafenib Vemurafenib der Standard geworden. Damals haben Sie, aber auch wir, sehr deutlich argumentiert, dass Kontrolle, Nichtstun oder Chemotherapie nicht mehr der adäquate Standard wären. Damals haben Sie Dabrafenib keinen Zusatznutzen zuerkannt, weil es gegen Vemurafenib keinen Vorteil hatte.

Das erinnert mich an die jetzige Situation. Die Geschichte ist: Wie wir mit neuen Studien umgehen, die zu einem Zeitpunkt konzipiert wurden, als der Standard noch anders war. Vor fünf oder sechs Jahren hätten wir eindeutig gesagt, der Standard für eine perioperative Therapie wäre Chemotherapie. Adjuvant können wir gleich noch diskutieren. Jetzt haben Sie aber in diesem Jahr schon Nivolumab in der adjuvanten Therapie bewertet. Sie haben für Nivolumab in der perioperativen Therapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt. Das ist sicher die Grundlage gewesen, warum Sie und auch wir in unserer Beratung gesagt haben, ja, Nivolumab ist jetzt ein neuer Standard geworden.

Warum kann ich die Situation Nivolumab/Pembrolizumab mit der damaligen Situation von Vemurafenib und Dabrafenib nicht komplett vergleichen? Die CheckMate-Studie Nivolumab hatte auch nach unserer Meinung einige methodische Schwächen. Das hat sicher dazu geführt, dass Sie keinen beträchtlichen, sondern einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt haben. Das heißt, wir sind schon der Überzeugung, dass die perioperative Immuncheckpoint-Therapie einen Vorteil hat, aber CheckMate hatte einige Schwächen.

Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme so vorsichtig ausgedrückt und gesagt, ja, es gibt einen neuen Standard mit Nivolumab, aber wegen der Schwäche der Zulassungsstudie für Nivolumab hätten wir nicht alleinig Nivolumab heute schon als Standard zuerkannt. Es spricht viel dafür. Es gibt inzwischen neue Daten für Durvalumab, die genauso aussehen. Es wird innerhalb eines Jahres sein, dass sich der Standard ändert. Wir sagen, Immuncheckpoint-Inhibitoren sind jetzt der Standard, aber Nivolumab alleinig als Standard anzuerkennen, finden wir anhand der CheckMate-Studie etwas dünn. Wir haben uns ein wenig gewundert, weil Sie sich selbst damals mit Ihrer Bewertung so zurückhaltend ausgedrückt und nur „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ gesagt haben.

Das heißt, unsere jetzige Stellungnahme wäre: Ja, es macht Sinn, Pembrolizumab mit Nivolumab zu vergleichen, aber als alleiniger Standard – das war Ihre erste Frage – finden wir das schwierig.

Zweiter Punkt ist die postoperative Therapie. Wir haben bisher noch keine perioperative Therapie als Gesamtkonzept. Wir haben bisher nur Nivolumab und danach war das offen, es war nicht fortgesetzt. Das heißt, die postoperative Therapie, wie wir sie vorhin diskutiert haben, die adjuvante Therapie, richtet sich nach dem Remissionsstatus. Da wäre jetzt Immuncheckpoint-Inhibitor oder Chemotherapie der jeweilige Standard, aber als Gesamtkonzept haben wir das noch nicht. Das macht es für uns etwas schwierig, das gebe ich zu, zu argumentieren, dass es eigentlich zwei zweckmäßige Vergleichstherapien geben würde, aber nur Nivolumab als Standard zu nehmen, fanden wir schwierig. Deshalb haben wir uns in der Stellungnahme so zurückhaltend ausgedrückt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich habe mich gerade im Chat vertan. Ich hatte Herrn Wörmann falsch verstanden. Ich dachte, er würde über Atezolizumab reden, aber er hat über die CheckMate 816 gesprochen. Ich kann hier lustigerweise ganz akut berichten, dass es neue Daten auf der World Conference of Lung Cancer in Südkalifornien, in San Diego gibt. Da ist gestern in der Plenary Session genau zu der CheckMate-Studie – Es gibt zwar keinen randomisierten Vergleich zu dieser Frage, ob man hinterher postoperativ noch Immuntherapie weitergeben muss, aber es ist ein sehr interessanter Vergleich, der von zwei randomisierten Studien gemacht wurde, nämlich der CheckMate 816 und der CheckMate 77T,

bei denen Nivolumab perioperativ gegeben wurde, also zusätzlich zu der präoperativen Chemoimmuntherapie-Gabe, postoperativ.

Herr Wörmann hat ausgeführt, wir waren alle der Meinung, dass aufgrund der ganzen Erfahrung mit den Checkpoint-Inhibitoren diese längerfristige Gabe des Checkpoint-Inhibitors notwendig ist. Da ist zwar ein Vergleich gemacht worden, der mit einer Propensity-Score-Analyse zwischen den beiden Studien gemacht wurde, weil es kein randomisierter Vergleich war, sondern man hat zwei Patientenkollektive miteinander verglichen. Dieser Vergleich hat sehr eindeutig ein Signal gegeben, dass die postoperative Gabe zusätzlich nötig ist, dass dadurch ein signifikanter Benefit entsteht, dass man postoperativ längerfristig den Checkpoint-Inhibitor gibt. Wie gesagt, das ist kein randomisierter Vergleich, aber es ist ein sehr deutliches Signal, und es ist genau das, was wir vorher vermutet haben.

Man kann eigentlich nur dazu sagen: Wir kennen eine ähnliche Situation mit der PACIFIC-Studie, wo nach einer definitiven Chemostrahlentherapie auch in kurativer Absicht ein Checkpoint-Inhibitor, nämlich in dem Fall das Durvalumab, dann für ein Jahr gegeben wurde. Diese Gabe des Checkpoint-Inhibitors sequenziell, also in Führungsstrichen „adjuvant“, hat zu einer erheblichen Verbesserung des Langzeitüberlebens geführt.

Lange Rede, kurzer Sinn: Das, was wir als Bauchgefühl vermutet haben, beginnt sich jetzt zum ersten Mal mit solchen Studienvergleichen zu bestätigen. Ich denke, wir liegen relativ richtig. Diese perioperative Therapie ist ein zusätzlicher Benefit im Vergleich zu der alleinigen präoperativen Therapie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Eberhardt. – Ich eröffne die Fragerunde für weitere Fragen. Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe mich gemeldet, ich weiß nicht, ob das übersehen worden ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Professor Griesinger, das konnte ich hier bei mir nicht sehen. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es tut mir leid, ich war einige Minuten zu spät. – Ich würde gerne zwei Dinge sagen: Ich habe dem nichts hinzuzufügen, was die beiden Kollegen vorher gesagt haben. Aber ich möchte gerne noch eine Sache pointiert bringen: Die perioperative Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie für das Gesamtkollektiv ist mit einem OS-Vorteil belegt worden. Insofern ist das ganz klar der neue Standard in Deutschland für die perioperative Therapie.

Sie haben gefragt, wie wir mit neoadjuvant versus adjuvant vorgehen. Es gibt klare Daten, die belegen oder zumindest sehr stark suggerieren, dass die Immuntherapie in der Neoadjuvanz effektiver ist als in der Adjuvanz.

Der dritten Punkt, den ich gerne machen würde: Die Daten, die Herr Eberhardt gerade erwähnt hat, die CheckMate 816 versus der CheckMate 77T, die gestern in der Plenarsitzung beim WCLC gezeigt worden sind, haben klar gezeigt, dass Patienten von der adjuvanten Immuncheckpoint-Therapie profitieren. Der Benefit ist bei den Patienten am ausgeprägtesten, die keine PCR, also keine pathologisch komplette Remission erreichen. Das sind etwa 80 Prozent der Patienten, also ein großes Patientenkollektiv. Dies scheint ein tumorübergreifendes Thema zu sein, weil wir exakt dieselben Kurven auch beim Mammakarzinom haben. Insofern ist es eine Frage der adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die sowohl beim Lungenkarzinom als auch beim Mammakarzinom nachweisbar ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Griesinger. – Frau Hecker von MSD, Sie möchten etwas dazu sagen.

Frau Hecker (MSD): Ich möchte den Klinikern gerne etwas ergänzend hinzufügen und darauf hinweisen, dass wir mit Pembrolizumab nun erstmals im perioperativen Setting ein

zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung haben. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich somit um die perioperative und nicht rein neoadjuvante Behandlungssituation. Nivolumab auf Basis der CheckMate 816 ist rein für die neoadjuvante Therapie zugelassen. Aufgrund dessen ist es fraglich, ob Nivolumab für das vorliegende perioperative Anwendungsgebiet eine geeignete Vergleichstherapie darstellt. Für die Chemotherapien sehen wir im perioperativen Anwendungsgebiet weiterhin einen berechtigten Stellenwert im perioperativen Setting. Die Studie KEYNOTE 671 ist mit ihren klinisch relevanten Studienergebnissen daher für die Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation geeignet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers, bitte.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zu den Drittgenerationszytostatika. Wenn die Patienten für Nivolumab nicht infrage kommen, weil die PD-L1-Expression zu gering ist, also unter 1 Prozent, welche Drittgenerationszytostatika, welche Kombinationen sind dann vorrangig in der Neoadjuvanz einzusetzen? Was sind die häufigsten? Was sind die Kriterien, die angelegt werden? Das wäre die erste Frage. Die zweite Frage wäre: Welchen Stellenwert besitzt das Carboplatin in der Neoadjuvanz?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Griesinger.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann gerne darauf antworten. Die meisten Daten gibt es tatsächlich für die Taxane in der neoadjuvanten Therapie in Kombination mit – Herr Eberhard ist da – Cisplatin oder auch Carboplatin. Ein ganz wesentlicher Punkt ist für uns Behandler, dass die Patienten zur Operation kommen. Deshalb versuchen wir, den Patienten durch die neoadjuvante Therapie so wenig Toxizität wie möglich zuzufügen. Da ist das Cisplatin manchmal etwas problematischer, aber das soll jetzt nicht das Thema sein.

Die Studie ist mit Pemetrexed und Gemcitabine gemacht worden und hat extrem gute und gegenüber CheckMate 816 vergleichbare PCR-Raten und Remissionsraten gezeigt, sodass man sagen muss, prinzipiell kommen alle Drittgenerationszytostatika in der Neoadjuvanz infrage. Das hat diese Studie sehr schön gezeigt. Ich denke, der präferierte Standard bei vielen ist das Taxan, weil es die höchsten Remissionsraten macht, aber wie gesagt, die Studie zeigt ein etwas anderes Bild.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur bestätigen. Das ist eine Situation, in der man Toxizität gegen Effektivität abwägen muss. Das wird bei dem individuellen Patienten entschieden, sodass es Patienten gibt, denen man Cisplatin geben wird, aber es gibt auch Patienten, denen man besser eine Kombination mit Carboplatin gibt, weil die Compliance dann vielleicht besser ist, wie es Herr Griesinger gesagt hat. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Das ändert nichts an der Tatsache, dass wir manchmal versuchen, eine taxanbasierte Therapie zu machen, aber auch das ist manchmal schwierig, siehe zum Beispiel Diabetiker. Da wäre es sehr schwierig, eine taxanbasierte Therapie zu machen. Da sind zum Beispiel Pemetrexed und Gemcitabin die besseren Kombinationsfaktoren. Also es ist eine individualisierte Entscheidung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Sievers, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Sievers: Ja, die Frage ist damit beantwortet. Ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gern.

Herr Sievers: Die nächste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die primär resektabel waren. Unsere Frage geht dahin, wie der hohe Anteil an Patienten zu erklären ist, die im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext keine erfolgreiche R0-Resektion erhalten haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das von MSD beantworten? – Herr Funk, bitte.

Herr Funk (MSD): Es geht um knapp 20 Prozent Patienten im Pembrolizumab-Arm, 18 Prozent im Placeboarm, 20 Prozent der Patienten, die keine Operation erhalten haben. Diese entsprechen dem Anteilswert, der in anderen perioperativen und neoadjuvanten Studien beobachtet wird und auch der historischen Erfahrung bei der Induktionsbehandlung des NSCLC entspricht. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, wie zum Beispiel die Beurteilung der Resektabilität anhand der Bildgebung, Progress unter der neoadjuvanten Therapie, Nebenwirkungen und Patientenentscheidungen. Die Sicherstellung der Resektabilität wurde gemäß Studienprotokoll im Tumorboard getroffen, und somit sind alle Patienten in der Studie auch als resektabel eingestuft worden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Funk. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sie haben die Frage angesprochen, warum es Unterschiede zur deutschen Versorgungssituation gibt. Das haben wir uns bei vielen anderen klinischen weltweiten Studien auch gefragt und vor allen Dingen bei vielen amerikanischen Studien oder Studien, die vor allen Dingen im amerikanischen Kontext stattgefunden haben.

Das, was wir in Deutschland manchmal vielleicht unter- oder überschätzen, ist – sonst meckere ich immer gerne –, die deutschen Thoraxchirurgen sind tatsächlich noch eine Nummer besser als viele Thoraxchirurgen zum Beispiel in Nordamerika. Das war mir auch nicht so klar, das habe ich im Laufe der letzten 20 Jahre lernen müssen. Die Situation ist an vielen Thorax-onkologischen Zentren weltweit so, dass die Thoraxchirurgie nicht so, ich würde sagen, akribisch und vernünftig gemacht wird wie in Deutschland. Ausnahmsweise muss ich den deutschen Kontext einmal sehr loben. Der entspricht ungefähr vielleicht vergleichbar dem japanischen Kontext. Es gibt weltweit Unterschiede, die in solche Studien hineinkommen. Das ist leider so.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Es ist eine gute Nachricht, wenn wir in Deutschland besser sind als anderswo. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte das gerne bestätigen. Wir haben eine Umfrage bei den thoraxchirurgischen Zentren sowohl in Deutschland als auch in Österreich gemacht. Da muss man die Österreicher auch loben. Die haben uns bestätigt, dass die Rate der Patienten, die nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie zur Operation gekommen ist, deutlich höher ist. Wir haben kaum einen Patienten verloren. Ich kann für mein Zentrum zum Beispiel sagen, wir haben nicht an dieser Studie teilgenommen, aber an der mit Atezolizumab, die noch nicht veröffentlicht ist. Ein einziger Patient ist nicht zur Operation gekommen, weil er unter laufender Therapie einen Herzinfarkt hatte und es während Corona nicht schnell genug zum Krankenhaus geschafft hat, was, glaube ich, eine nicht mit der Therapie assoziierte Nebenwirkung gewesen ist. Insofern kann ich das eigentlich nur so bestätigen.

Man hat eine Umfrage zwischen Thoraxchirurgen gemacht, was sie als resektabel bezeichnen. Man muss sagen, da ist der eine oder andere Thoraxchirurg ein wenig aggressiver und sagt, das bekomme ich schon hin, und dann funktioniert es doch nicht. Dann gibt es andere Thoraxchirurgen, die vielleicht etwas konservativer sind, und bei denen kommen die Patienten nicht in die Studie hinein. Insofern muss man, glaube ich, bei solchen Konzepten, auch wenn gesagt wird, es ist ein primär resektables Konzept, immer damit rechnen, dass es nicht alle Patienten zur Operation schaffen. Die Rate der Patienten, die es in Deutschland zur Operation schaffen, scheint höher zu sein als in der Gesamtstudie. Das ist aber eine Frage der Auswahl der Patienten und nicht der therapeutischen Modalität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger, für diese Klarstellung. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich wollte eine Nachfrage zu dem gerade Besprochenen stellen, nämlich dem Stellenwert der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten systemischen Vergleichstherapien, also Cisplatin mit Gemcitabin und Cisplatin mit Pemetrexed. Sie haben gerade gesagt, dass das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, wie man das Drittgenerationszytostatikum auswählt und dass man bei Diabetikern eher keine taxanbasierte Therapie wählen könnte. Können Sie das genauer ausführen und ob es weitere Kriterien gibt, wonach Sie in der Versorgung entscheiden, welches Drittgenerationszytostatikum Sie verwenden? Wir haben bei Nivolumab über das Thema gesprochen. Da haben Sie uns mitgeteilt, dass es Patienten gäbe, die die Haare nicht verlieren wollen. Da würde man dann präferenziell eher Pemetrexed, Gemcitabin verwenden als ein Taxan. Können Sie dazu weiter ausführen, bitte?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Pitura. – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sie haben absolut recht. Es gibt viele Frauen, die in so einer Situation sagen, sie wollen auf keinen Fall die Haare verlieren. Das sind tatsächlich die Frauen, meistens nicht die Männer. Darüber kann man sich im Einzelfall nur schwierig hinwegsetzen. Damit muss man in der Diskussion klarkommen. Es ist tatsächlich so, dass es schwierig ist, die Taxane einzusetzen. Aber es sind meistens doch, würde ich sagen, die Komorbiditäten, die einen dazu bringen. Ich selbst bin ein absoluter Fan der Taxane. Ich mache im Wesentlichen in vielen Situationen Cisplatin/Taxol, auch in Kombination mit Immuntherapie. Aber es gibt Situationen, in denen, Taxane schwierig sind, beispielsweise wenn vorher Polyneuropathien bestehen. Wenn man dann Platin und Taxan oder Cisplatin und Taxan nimmt, dann wird die Polyneuropathie extrem schwierig.

Dann das mit dem Diabetes: Wir reden hier über die älteren Patienten. Es ist zunehmend so, dass wir diabetische Patienten oder Patienten mit einem Typ-2- oder sogar einem Typ-1-Diabetes haben, die schon über mehrere Jahre Insulin spritzen, also schon eine Untergrundpolyneuropathie haben. Das ist mittlerweile eine extrem individualisierte Entscheidungsfindung. Wir können froh sein, dass wir solche Daten haben, wo wir Carboplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Gemcitabin im Rahmen so einer Studie eingesetzt hatten, damit man sieht, dass die Effektivität in Kombination mit einer Immuntherapie doch erblich ist. Ich will damit nur sagen, für uns ist es wichtig, dass wir ein größeres Spektrum der Möglichkeiten haben. Ich kann voll unterstützen, was Herr Griesinger gesagt hat, dass im Grunde alle neuen Drittgenerationszytostatika in der Kombination machbar sind und uns helfen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Gibt es dazu eine Ergänzung? – Das ist nicht der Fall. Frau Hecker, Sie haben sich gemeldet.

Frau Hecker (MSD): Ich möchte eine kurze Ergänzung zu meinen Vorrednern anführen. Ich glaube, es ist wichtig zu sagen, zumindest aus unserem Wissen, dass es keine klare Evidenz beispielsweise im Sinne eines Head-to-Head-Vergleichs gibt, die die Präferenz eines oder ausgewählter Chemotherapeutika zeigt. Ich glaube, wichtig ist auch, dass es sich allesamt um etablierte Chemotherapeutika handelt, die sich in der klinischen Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig zum Einsatz kommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker. – Gibt es weitere Fragen. Das scheint nicht der Fall zu sein. Keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte dieser Anhörung abschließend zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. Ich werde noch einmal auf drei Schwerpunkte unserer Diskussion eingehen: zuerst zum Thema zVT: Wir haben besprochen, welche die richtige zVT in diesem Anwendungsgebiet ist. Es handelt sich, wie wir besprochen haben, um die perioperative Behandlung der frühen Stadien des NSCLC. Diese perioperative Behandlung ist

nicht mit einer rein neoadjuvanten oder rein adjuvanten Behandlungssituation zu vergleichen. Mit Pembrolizumab steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb haben wir gehört, dass Nivolumab nicht als alleinige zVT in diesem neuen und erstmals zugelassenen Anwendungsgebiet stehen kann. Somit sind unserer Ansicht nach die Studienkomparatoren, die wir in unserer Studie angewendet haben, adäquat, und damit sind die Studienergebnisse der Studie KEYNOTE 671 relevant.

Zu der Studie und zu der Evidenzlage, die für eine evidenzbasierte Nutzenbewertung zur Verfügung steht: Wir haben die Situation, dass unsere Daten vom IQWiG nicht bewertet wurden. Allerdings haben wir in der Anhörung heute besprochen, dass die Daten, die erstellt wurden, und die Studie eigentlich den deutschen Versorgungskontext sehr gut widerspiegeln. Wir haben am Anfang erwähnt, unsere Studie KEYNOTE 671 erhebt Daten aus 14 deutschen Zentren. Es sind insgesamt in unserer Studie mehr als 7 Prozent deutsche Patientinnen und Patienten. Diese Daten sind relevant für Deutschland. Unserer Ansicht nach sollten sie auf jeden Fall für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zu den Studienergebnissen an sich: Wir haben heute frisch aus San Diego gehört, dass diese perioperative Behandlungssituation als sehr positiv eingestuft wird und für die Patienten sehr positive neue Daten zur Verfügung stehen. Unsere Studie KEYNOTE 671 ist eine sehr robuste und qualitativ hochwertige Studie, randomisiert, doppelt verblindet mit 800 Patientinnen und Patienten. Sie demonstriert, was wir aus San Diego gehört haben, dass Patientinnen und Patienten von dieser perioperativen Behandlung deutlich profitieren. Unsere Daten zeigen eine Verringerung des Sterberisikos um 28 Prozent und eine Reduktion des Risikos für Progress um 41 Prozent.

Nach dieser Diskussion heute sind wir zuversichtlich, dass der G-BA nun diese Daten der KEYNOTE 671 bewerten wird und in seinem Beschluss bewerten wird. Wir bedanken uns herzlich bei allen Teilnehmern für zwei aufregende Diskussionen für uns heute bei MSD und wünschen dem Unterausschuss weiterhin einen guten Tag und interessante Anhörungen. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank dafür. Wir werden das, was wir heute gehört haben, noch einmal ausführlich erörtern und bewerten und im Unterausschuss Arzneimittel zu einem entsprechenden Ergebnis kommen. Ich darf die Anhörung für heute schließen, wünsche Ihnen einen schönen Resttag und eine schöne Woche. Bis demnächst. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:36 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-063-z Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Pembrolizumab ist in Kombination mit Platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).
Zytostatika	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC)</u> Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-063z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	48
Referenzen	50

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CRS	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CrI	Kredibilitätsintervall
CSC	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LRFS	Local-regional recurrence survival
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2689 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang Z et al., 2022 [11].

The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: An updated systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The present study reassessed the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) data to investigate whether PORT can improve survival in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Juli 2021 (PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool (RCTs); Newcastle Ottawa scale (Kohortenstudien)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=13 RCTs (N=1318) / n=19 retrospektive Studien

Charakteristika der Population:

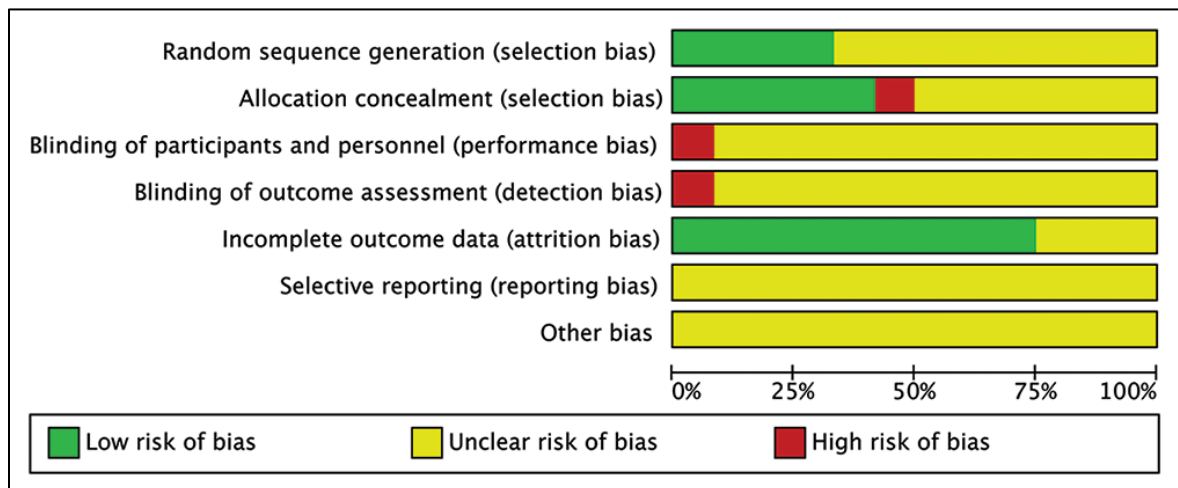
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2017 ^[8]	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Pechoux 2020 ^[7]	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-
Matsuguma 2008 ^[29]	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Zou 2010 ^[30]	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7
Dai 2011 ^[31]	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7
Wisnivesky 2012 ^[32]	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7
Kim 2014 ^[33]	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Feng 2015 ^[34]	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Robinson 2015 ^[35]	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6
Herskovic 2017 ^[36]	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Park 2017 ^[37]	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7
Wang 2017 ^[38]	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Wei 2017 ^[39]	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Pang 2017 ^[40]	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7
Xu 2018 ^[41]	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6
Kou 2018 ^[42]	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7
Bao 2019 ^[43]	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7
Men 2019 ^[44]	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7
Wang 2019 ^[45]	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7
Gao 2020 ^[46]	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6
Mankuzhy 2020 ^[47]	America	4269/4779	RS	pN2	Not clearly stated	-	7

MD=median radiation dose, POCT=postoperative chemotherapy, RCT=randomized controlled trial, TD=total radiation dose. None, none of the patients received chemotherapy; unknown, chemotherapy was not reported in the literature, RS=Retrospective cohort study

Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

Studienergebnisse:

- OS and DFS

- OS data were obtained from 31 studies, and DFS data were extracted from 16 studies. PORT, in comparison with the non-PORT group, improved DFS in NSCLC patients (16 studies with 4111 patients; HR: 0.84, 95% CI: 0.75–0.93). But PORT did not reveal an evident difference in OS when compared with the non-PORT group (31 studies with 49,342 patients; HR: 0.94, 95% CI: 0.86–1.04). The random-effects model was used because the heterogeneity test result of OS was significant, while DFS revealed small heterogeneity when fixed-effect model was used
- **OS by chemotherapy**
 - 10 and five studies reported the efficacy of PORT in NSCLC patients who did not receive POCT and who received POCT, respectively. In patients who did not receive POCT, the combined HR was 1.03 and the 95% CI was 0.84–1.23, indicating no difference. A survival benefit was detected for PORT in patients who underwent POCT (HR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98), and the heterogeneity was moderate.
- **OS by pathology type**
 - PORT significantly promoted OS (HR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96) in patients with pathologic lymph node stage of pN2 (22 studies with 32,719 patients). The remaining studies on patients with other pathologic types (nine studies with 16,623 patients) showed a significant heterogeneity. The pooled HR was 1.10, and the 95% CI was 0.92–1.31.
- **OS by study type**
 - 19 retrospective studies that included 46,682 patients and 12 RCTs that included 2660 patients were used to explore the efficacy of PORT in NSCLC patients. No significant difference was observed in both RCTs and retrospective studies. The pooled HR for OS in retrospective cohort studies was 0.9 (95% CI: 0.80–1.01). The combined HR for RCT studies was 1.07, and the 95% CI was 0.91–1.25

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Kommentare zum Review

- Vielzahl an Studien aus Asien
- Gepoolte Effektschätzer unter Einschluss nicht-randomisierter Studien zeigen gleichgerichtete Ergebnisse für OS wie die Effektschätzer für RCT
- Aussagen für OS-Vorteil nach Pathologietyp schwierig, da keine Auswertung nach Studientyp vorliegt.

Lei T et al., 2021 [2].

Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Meta-analysis to reassess the data of PORT in stage III-N2 NSCLC patients, to figure out whether these patients can benefit from PORT.

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

- postoperative radiotherapy ((neo-) adjuvant chemotherapy was allowed)

Endpunkte:

- overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) or local-regional recurrence survival (LRFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, and the Cochrane Library published studies before November 6, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1318)

Charakteristika der Population:

- All trials included participants with completely resected tumours for which the disease stage was no greater than **IIIB(N2)** according to the **8th edition** of the AJCC/TNM staging system.

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique	Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS	OS	LRFS
				Patients				HR	HR	HR
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39	–	megavoltage x-ray /Cobalt	without chemotherapy	–	–	–
				52	–			NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	54	–	sequential chemoradiotherapy	NA	–	–	–
				19	NA			NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	18	–	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	–	–	–
				66	3DCRT with linac			0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48(0.28–0.83), P = 0.009
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (38–78)	69	–	concurrent chemoradiotherapy	DFS	–	–	–
				51	3DCRT with linac			0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	50	–	sequential chemoradiotherapy	DFS	–	–	–
				184	3D-CRT/sIMRT			0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	180	–	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	–	–	–
				252	3D-CRT			0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA
				249	–			–	–	–
NA, not available.										

TABLE 2 The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.										
Trial	Radiotherapy dose				Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy			
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)	Gy/day						
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	ipsilateral hilum and mediastinum	No chemotherapy			
Stephens et al. (14)	40	15	3	2.7	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy			
Perry et al. (15)	50	25	5	2.0	NA	the mediastinum, supradavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin			
Shen et al. (16)	50.4	28	6	1.8	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin			
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	2.0	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin			
Hui et al. (18)	50	25	6	2.0	3D-CRT/sIMRT	ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy			
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	1.8–2.0	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed			
NA, not available.										

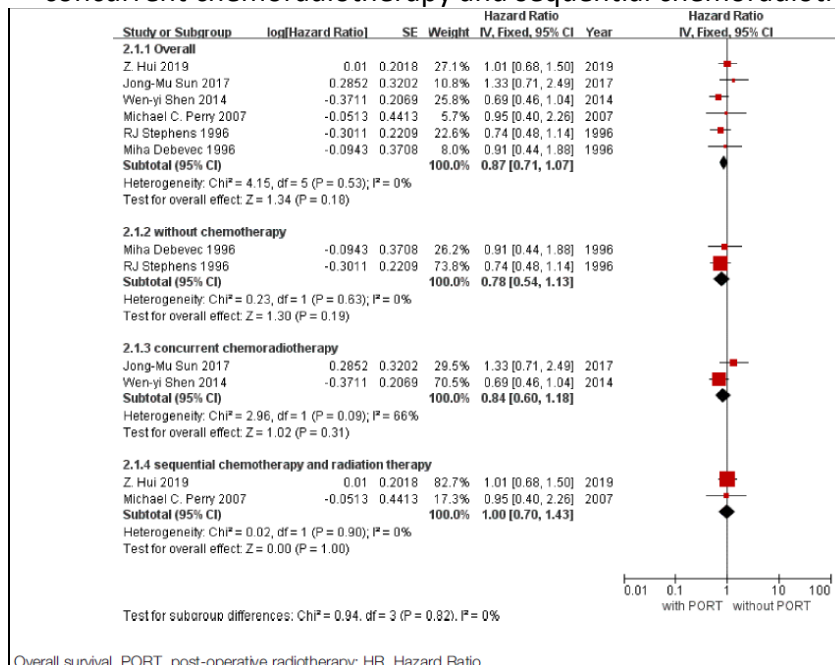
Qualität der Studien:

FIGURE 2 Risk of bias assessment of included studies

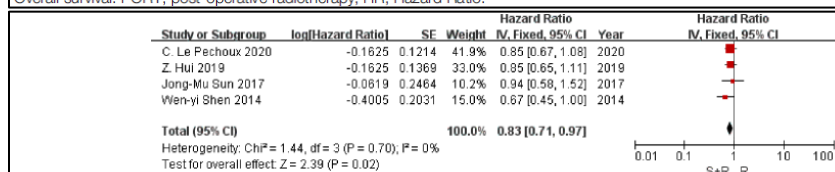
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jong-Mu Sun 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wen-yi Shen 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Michael C. Perry 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RJ Stephens 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miha Debevec 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Z. Hui 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

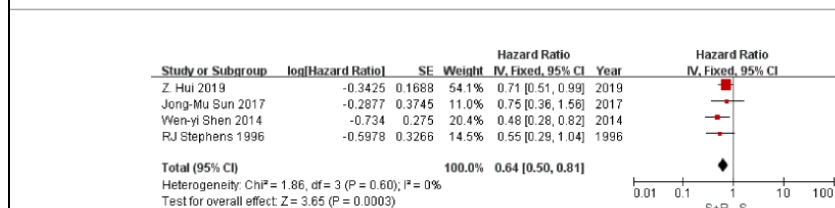
- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; $p = 0.18$)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; $p = 0.02$) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; $p = 0.0003$).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival by the utility of chemotherapy along with PORT though subgroup analysis of no chemotherapy group, concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy group.



Overall survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.



Disease Free Survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.



Local-regional recurrence-free survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Zhang C et al., 2021 [12].

Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non–small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to evaluate the superiority of neoadjuvant immunotherapy compared with standard neoadjuvant chemotherapy in resectable NSCLC in terms of short-term clinical outcomes and surgical outcomes.

Methodik

Population:

- Patients whose tumor was pathologically confirmed as stage I-III NSCLC

Intervention:

- neoadjuvant immunotherapy

Komparator:

- standard neoadjuvant chemotherapy

Endpunkte:

- objective response rate (ORR) of neoadjuvant treatment before surgery and at least 1 of the following clinical outcomes: MPR (viable tumor cells<10%), pathologic complete response (pCR), and complete reports of adverse events (optional for NeoIO, as most of those trials had not been officially published).

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2020 (PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the ClinicalTrials.gov database, and Web of Science)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 10 Phase-II Studien (Immunotherapy-based neoadjuvant treatment; N=405)
- n= 11 Phase-II Studien (Chemotherapy-based neoadjuvant treatment; N=1395)

Charakteristika der Population:

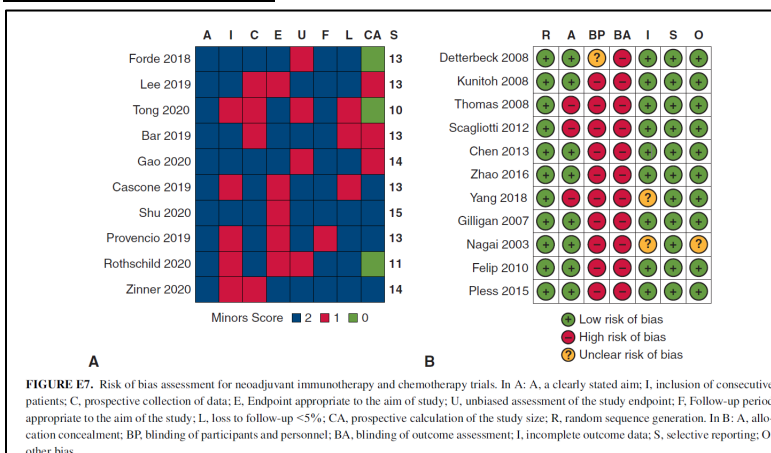
- All included NeoCT trials used cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy as neoadjuvant regimens.
- Specifically, the included NeoIO trials included 6 PD-1/PD-L1-based single-agent trials and 5 immunotherapy combination cohorts; the NEOSTARtrial contained both single-agent and dual-agent immunotherapy cohorts.

TABLE 1. Summary of included neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials

Trial	N	Males, n (%)	Age, y, median (range)/ mean $\pm$ SD	Histology (SQC), n (%)	Stage (TNM)	Stage III proportion, n (%)	Neoadjuvant regimen	Treatment cycles	Primary endpoint
Immunotherapy-based neoadjuvant treatment									
Checkmate159 ⁸	21	10 (47.6)	67 (55-84)	6 (28.6)	I-IIIa (7th)	7 (33.3)	Nivolumab	2	Safety/ outcome
LCMC3 ¹³	101	47 (46.5)	65 (37-83)	35 (34.7)	IB-IIIB (8th)	46 (45.5)	Atezolizumab	2	MPR
TOP1501*	30	16 (53.3)	72 (47-81)	17 (56.7)	IB-IIIa (7th)	8 (26.7)	Pembrolizumab	2	Safety/ outcome
MK3457-233 ¹⁵	13	6 (46.2)	66 (NR)	6 (46.2)	I-IB (8th)	0	Pembrolizumab	2	Safety
Sintilimab ¹⁶	40	33 (82.5)	62 (47-70)	33 (82.5)	I-IB (8th)	18 (45.0)	Sintilimab	2	Safety
NEOSTAR (single)†	23	15 (65.2)	66.1 $\pm$ 8.5	10 (43.5)	I-IIIa (7th)	5 (21.7)	Nivolumab	3	MPR
NEOSTAR (comb)†	21	13 (61.9)	65.0 $\pm$ 8.3	7 (33.3)	I-IIIa (7th)	4 (19.0)	Nivolumab + ipilimumab	3	MPR
MAC ⁹	30	15 (50.0)	67 (62-74)	12 (40.0)	II-IIIa (7th)	23 (76.7)	Atezolizumab + paclitaxel/ carboplatin	4	MPR
NADIM ¹⁴	46	34 (73.9)	63 (41-77)	NR	IIIa (7th)	46 (100.0)	Nivolumab + paclitaxel/ carboplatin	3	2-y PFS
SAKK16/14†	67	35 (52.2)	61 (41-74)	22 (32.8)	IIIa (7th)	67 (100.0)	Durvalumab + docetaxel/ cisplatin	5	1-y EFS
NCT03366766†	13	8 (61.5)	69 (49-80)	9 (69.2)	IB-IIIa (7th)	7 (53.8)	Nivolumab + histology- based chemotherapy	3	MPR
IO-based regimen	405	232 (57.3)	—	157 (38.8)	—	231 (57.0)	—	2-5	—
Chemotherapy-based neoadjuvant treatment									
JCOG9209 ¹⁷	31	20 (64.5)	59 (32-74)	7 (22.6)	IIIa	31 (100.0)	Cisplatin/vindesine	3	NR
Chen et al. (2013) ²⁴	169	132 (78.1)	61 (34-75)	79 (46.7)	I-IIIa	66 (39.1)	Mitomycin/cisplatin/ vindesine	4	OS/PFS
CHEST ²³	129	100 (77.5)	60.6 (37.6-76.3)	48 (37.2)	IA-IIIa	6 (4.7)	Gemcitabine/cisplatin	3	PFS
CSLC0501 ²⁷	97	79 (81.4)	58 (26-75)	NR	IB-IIIa	29 (29.9)	Docetaxel/carboplatin	3	3-y DFS
MRCLU22/NVALT2/ EORTC08012 ¹⁸	258	186 (72.1)	62 (37-77)	131 (50.8)	IA-IIIb	21 (8.1)	MVP/MIC/NP/paclitaxel/ carboplatin/gemcitabine/ cisplatin/docetaxel/ carboplatin	3	OS
NACTH III ²²	199	175 (87.9)	65 (35-80)	107 (53.8)	IA-IIb	0	Paclitaxel/carboplatin	3	DFS
SAKK16/00 ²⁵	115	77 (67.0)	59 (30-74)	36 (31.3)	IIIa	115 (100.0)	Cisplatin/docetaxel	3	EFS
GLCCG ²¹	260	215 (82.7)	59 (35-69)	148 (56.9)	IIIa-B	260 (100.0)	Cisplatin/etoposide	3	PFS
GINEST (GC) ¹⁹	12	5 (41.7)	61.5 (42-83)	5 (41.7)	IA-II	0	Gemcitabine/cisplatin	3	pCR
GINEST (GP) ¹⁹	35	20 (57.1)	63 (33-79)	17 (48.6)	IA-II	0	Gemcitabine/paclitaxel	3	pCR
GINEST (Gcb) ¹⁹	40	21 (52.5)	63.5 (36-82)	12 (30.0)	IA-II	0	Gemcitabine/carboplatin	3	pCR
Zhao et al. (2016) ²⁶	10	9 (90.0)	58 (36-63)	3 (30.0)	IIIa	10 (100.0)	Vinorelbine/cisplatin	2	RR/CBR/ TRR
JCOG0204 ²⁰	40	NR	NR	10 (25.0)	IB-II	0	Cisplatin/docetaxel	2	1-y DFS
Chemotherapy-based regimen	1395	1039 (74.5)	—	603 (43.2)	—	538 (38.6)	—	2-4	—

SD, Stable disease; SQC, squamous cell carcinoma; MPR, major pathologic response; PFS, progression-free survival; EFS, event-free survival; NR, not reported; OS, overall survival; DFS, disease-free survival; MVP, Mitomycin/Vinblastine/Cisplatin; MIC, Mitomycin/Ifosfamide/Cisplatin; NP, Cisplatin/Vinorelbine; pCR, pathologic complete response; RR, response rate; CBR, clinical benefit rates; TRR, tumor regression rate. *Study reported at the 2020 AATS meeting. †Studies reported at the 2020 ASCO meeting.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Patients who received (PD-1/PD-L1 inhibitors (NeoIO) alone (13.3%; 95% confidence interval [CI], 9.0%-19.3%) had the lowest ORR compared with those who received NeoIO plus chemotherapy (CT) (62.5%; 95% CI, 54.4%-70.0%) or CT alone (41.6%; 95% CI, 36.8%-46.7%) (NeoIO vs CT, $P < .001$; NeoIO CT vs CT, $P < .001$).
- Receipt of NeoIO CT (36.2%; 95% CI, 19.2%-57.6%) was associated with an elevated pCR rate compared with receipt of NeoIO alone (10.6%; 95% CI, 6.5%-16.9%; $P < .001$) or standard CT (7.5%; 95% CI, 5.7%-9.8%; $P < .001$). Neoadjuvant CT (87.2%; 95% CI, 74.9%-94.0%) was associated with a lower R0 resection rate compared with NeoIO alone (92.7%; 95% CI, 83.4%-97.0%; $P = .360$) or NeoIO CT (91.6%; 95% CI, 84.3%-95.7%; $P = .409$).
- Meta-regression showed that a higher proportion of stage III patients was correlated with decreased surgical resection and R0 resection rates, whereas no impact was observed with neoadjuvant immunotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Current data suggest that compared with neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy-based regimens may provide superior pathological response along with a higher rate of complete resection. Immunotherapy combined with chemotherapy in neoadjuvant chemotherapy may be a more favorable clinical option. Further randomized controlled trials are warranted to provide long-term results of neoadjuvant immunotherapy for localized NSCLC and help guide clinical practice.

Pang L-L et al., 2022 [6].

Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung

Fragestellung

Hence, we conducted this systematic review and network meta-analysis (NMA) aiming to compare the efficacy and safety of different platinum adjuvant chemotherapy regimens.

Methodik

Population:

- Patients with completely **resected NSCLC (squamous and non-squamous) at stage IB–IIIA**

Intervention/ Komparator:

- postoperative platinum chemotherapy regimen with observation-controlled group or those concerning two platinum chemotherapy regimens head-to-head comparison; given that vinorelbine, etoposide, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vindesine are currently commonly used in the routine clinical practice, the counterpart of the platinum doublet including these above-mentioned drugs were considered eligible; and a platinum triplet must be a platinum doublet combined with anti-angiogenesis drug

Endpunkte:

- relapse-free survival (RFS), OS, 2-year, 3-year, 5-year RFS rate and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2021 (PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library, Web of Science and Scopus)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

- 11 RCTs compared the postoperative platinum chemotherapy regimen with the observation-controlled group
- 9 RCTs comparing two platinum chemotherapy regimens head-to- head.

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
ANITA ³⁷	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	840 (407 vs 433)	76	III	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-IIIa	59 (32-75) vs 59 (18-75)	85% vs 87%
Big-lung-trial ³⁸	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 ¹⁰	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) + paclitaxel 200mg/m ² vs observation	344 (173 vs 171)	74	III	Not mentioned	NSCLC; T2 with pathologically negative lymph nodes	61 (34-78) vs 62 (40-81) (range)	65% vs 63%
CSLC0201 ³⁸	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	/	/
NATCH ³⁹	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) + paclitaxel 200mg/m ² vs observation	423 (211 vs 212)	51	III	Postoperative radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease.	NSCLC; stage IA with tumour size more than 2cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al ⁴¹	2015	France	Cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ²	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 ²²	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m ² + gemcitabine 1000mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m ²	102 (51 vs 51)	69.6	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	63 (40-72) vs 64 (36-74) (range)	67% vs 63%
IALT ³²	2004	France	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	500 (248 vs 262)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 ³⁵	2005;2010	North American	Cisplatin + vinorelbine vs observation	482 (240 vs 242)	111.6	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB (T2N0) or II (T1-2N1)	61 (35-82) vs 60.5 (34-78)	64% vs 66%
JCOG9304 ²³	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC;N2	62 (41-75) vs62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al ²⁹	2012	China	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	451 (225 vs 226)	46	-	Not mentioned	NSCLC; stage I, II and IIIa	55 (38-83) vs 58 (38-82)	71% vs 75%
JIPANG ²⁴	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	804 (402 vs 402)	45.2	III	Not allowed	Non-squamous NSCLC; N2 stage II or IIIa	65 (58-69) vs 64 (57-67)	60% vs 58%
Roselli et al ³⁴	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m ² + etoposide 120mg/m ² vs observation	140 (70 vs 70)	40.31	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB disease (pT2N0)	64.7±9.9 vs 62.9±9.2	91% vs 76%
JLCSG ²⁵	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77%S. 87%
Chen et al ¹¹	2015	China	Cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250mg/m ²	92 (45 vs 47)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage II-III	55 (32-67) vs 56 (31-67) (range)	84% vs 87%
Schmid-Bindert et al ⁶⁵	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500mg/m ²	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 ²⁶	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60mg/m ² vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200mg/m ²	111 (58 vs 53)	-	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB, II and IIIa	63 (33-70) vs 59 (34-70)	60% vs 66%
Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
TREAT ³³	2015	German	Cisplatin 50 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ²	132 (67 vs 65)	36m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72%vs 77%
Yanzhuo Yang et al ⁶⁰	2012	China	Carboplatin (AUC=5-6) + docetaxel 75mg/m ² + endostar 15 mg vs carboplatin+docetaxel	76 (38 vs 38)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	55.6 (36-74) vs 60.2 (45-77)	31% vs 27%
Chen et al ⁶⁷	2017	China	Cisplatin 75 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² + endostar 7.5 mg/m ² vs cisplatin+vinorelbine	250 (125 vs 125)	60	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB to IIIa	58 (33-75) vs 55.5 (37-71)	66% vs 67%

AUC, area under the curve; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

Qualität der Studien:

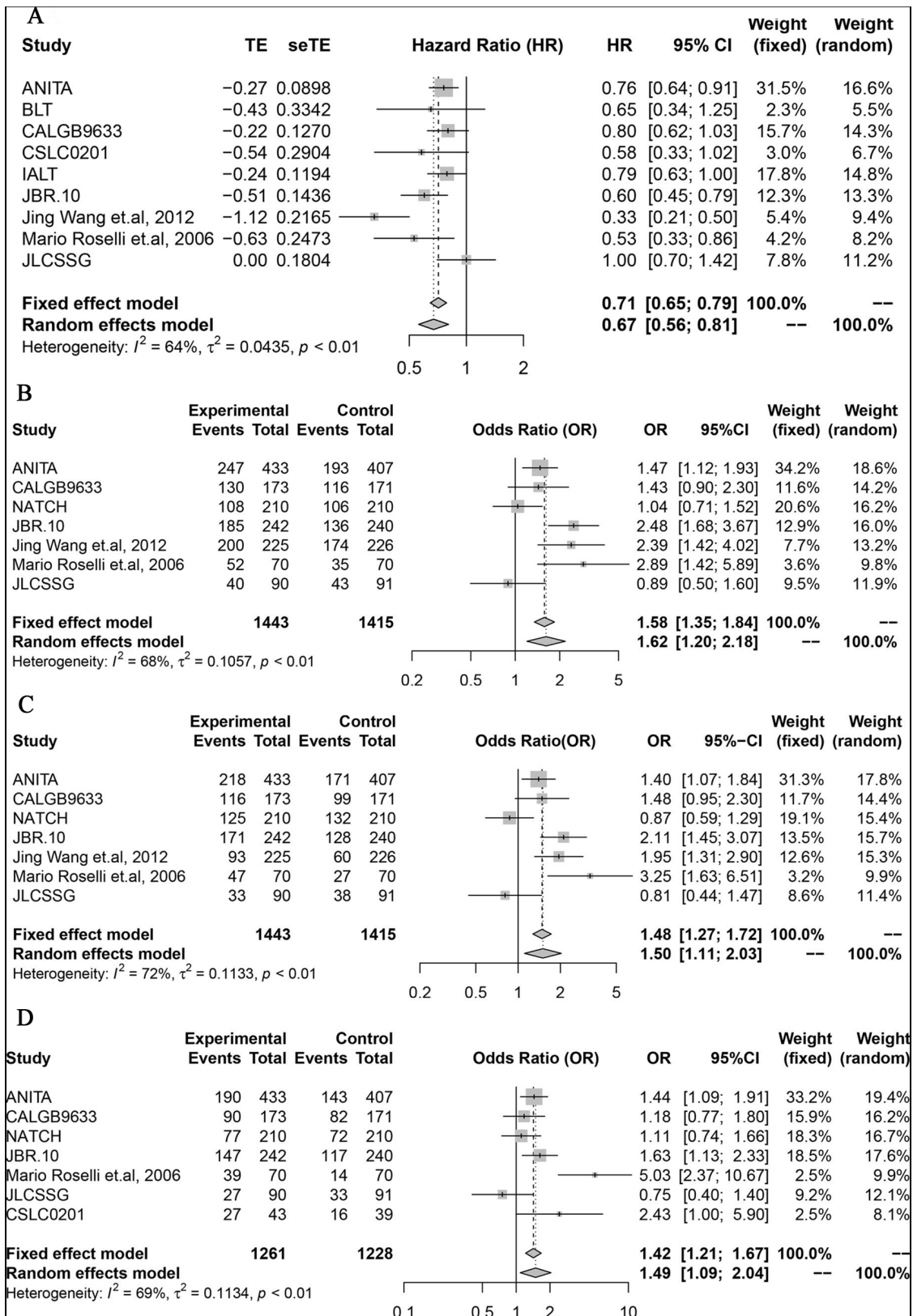


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (D) A 5-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. RFS, relapse-free survival.

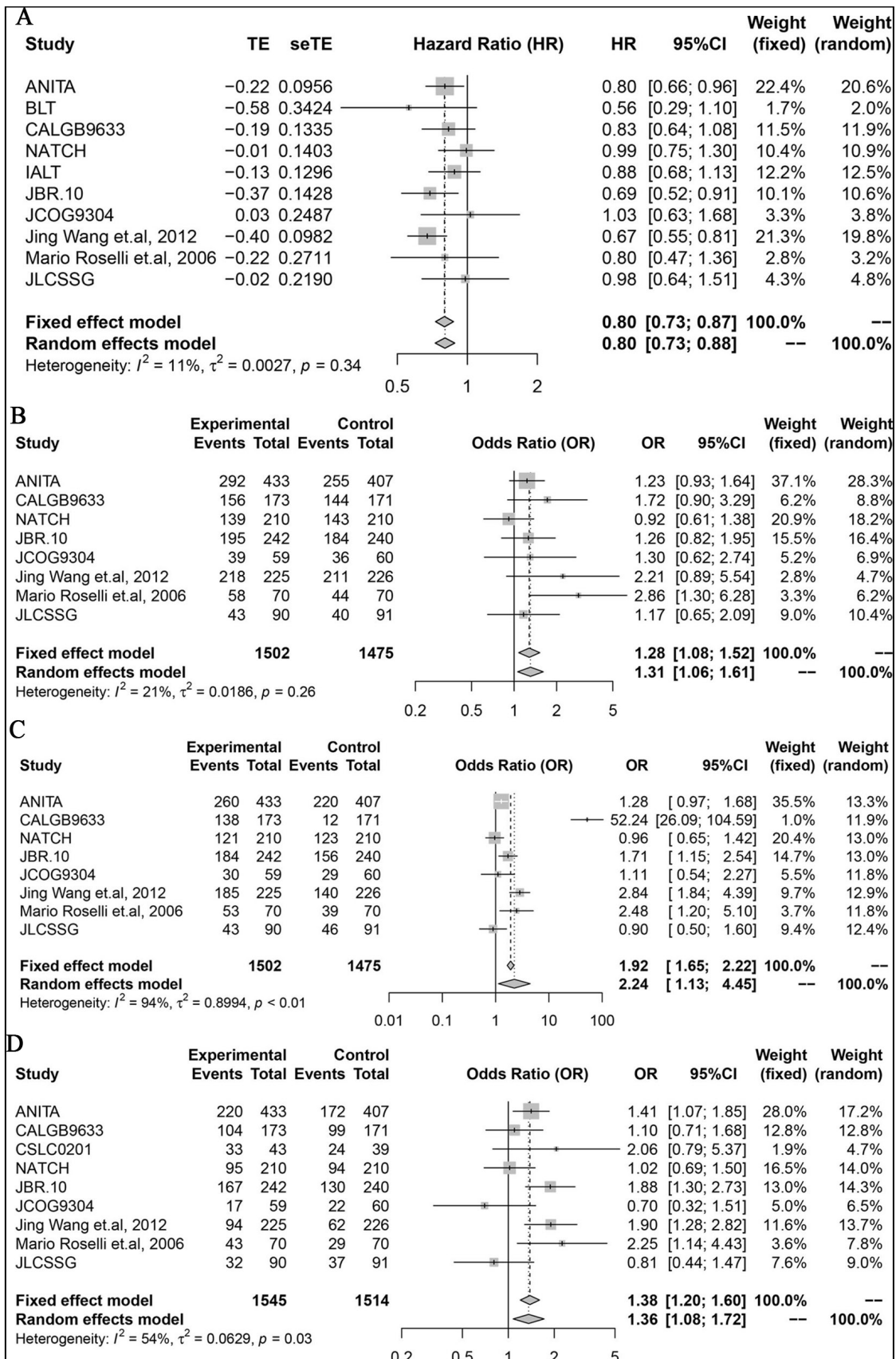


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D) A 5-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. OS, overall survival.

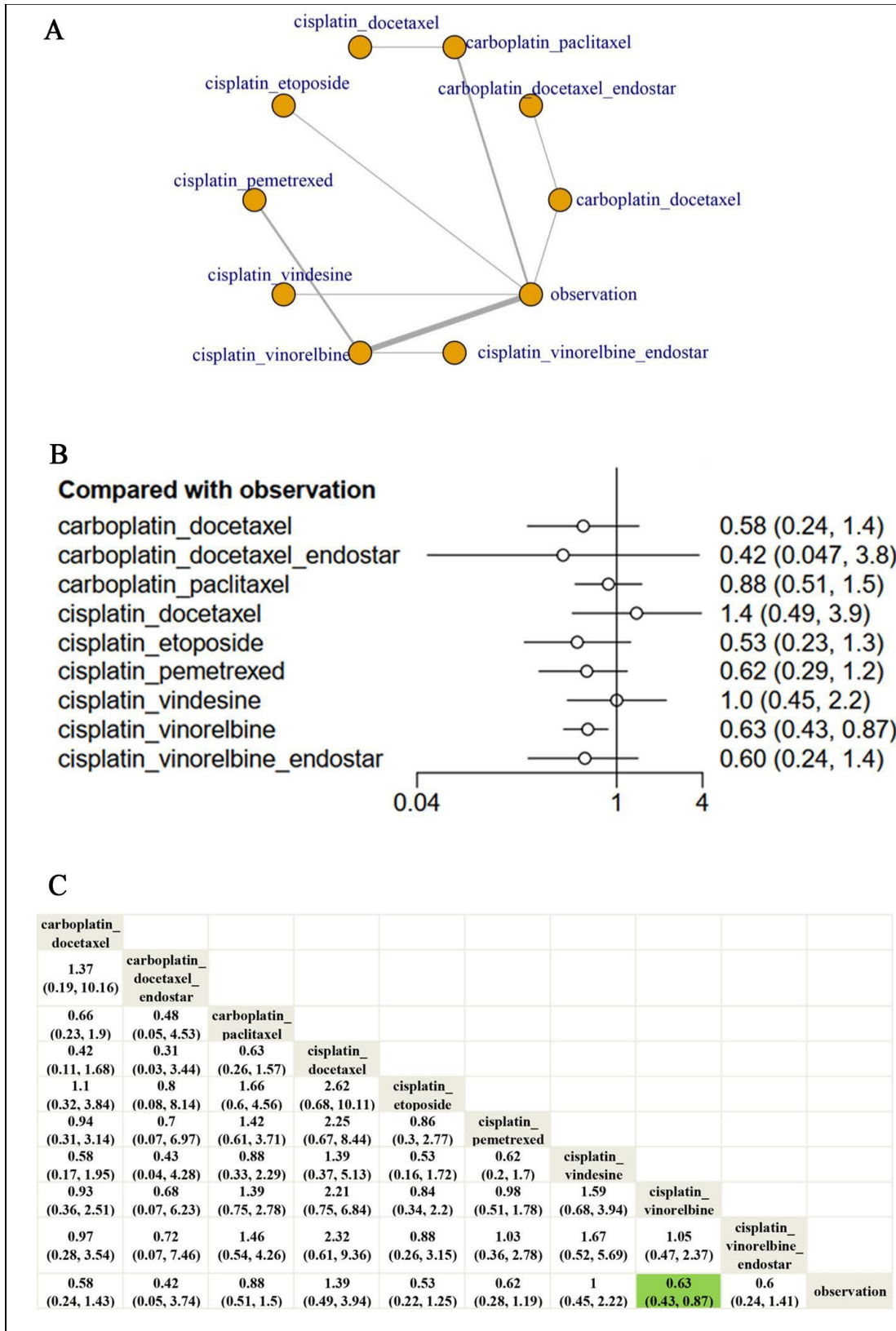


Figure 5 (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. OS, overall survival; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study summarised the adjuvant cytotoxicity chemotherapy regimens for patients with early-stage resected NSCLC. Research on adjuvant cytotoxicity chemotherapy might be an out-of-date topic but numerous NSCLC patients could obtain benefit from the optimal cytotoxicity chemotherapy regimen. 'Cisplatin_vinorelbine' had a significant survival advantage with a relatively good safety profile in the adjuvant setting while the 'cisplatin_pemetrexed' arm was not superior to the other therapeutic methods in improving survival.

Wang L et al., 2023 [10].

Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

An updated meta-analysis was conducted in this study to investigate the efficacy of PORT and prognosis in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC.

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 18 years with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- PORT in the study group and nonPORT in the control group, regardless of whether postoperative adjuvant chemotherapy was combined in both groups

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, or distant metastasis-free survival (DMFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched up to 2 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6340 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

- participants were predominantly males, multiple or multisite lymph node metastases were common, and the radiotherapy dose range was 30–66 Gy and 1.8–3.0 Gy/d.

Qualität der Studien:

- most studies were considered at low risk of bias, four studies were unclear on the risk of allocation concealment, one study was unclear on the risk of blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessors, and four studies were unclear on the risk of selective outcome reporting. For non-RCT studies, the NOS quality scores ranged from 7 to 9, and all studies were rated as of 'high quality'.

Studienergebnisse:

- The PORT significantly increased OS [hazard ratio (HR) = 0.77, 95% CI: 0.71–0.84, $p < 0.001$], LRFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.52–0.76, $p < 0.001$), and DFS (HR = 0.72, 95% CI: 0.63–0.82, $p < 0.001$) while it showed no significant difference in improving DMFS (HR = 0.86, 95% CI: 0.71–1.05, $p = 0.14$).
- Subgroup analyses
 - significantly improved OS in patients was observed in the retrospective study group (HR = 0.75, 95% CI: 0.69–0.82, $p < 0.05$) compared with the RCT study group (HR = 0.87, 95% CI: 0.71–1.07, $p > 0.05$)
 - Compared with the subgroup without adjuvant chemotherapy, significantly improved OS in patients was observed in the sequential postoperative chemoradiotherapy group (HR = 0.79, 95% CI: 0.70–0.90, $p < 0.05$) and postoperative concurrent chemoradiotherapy group (HR = 0.73, 95% CI: 0.60–0.90, $p < 0.05$) or a subgroup with both sequential and concurrent chemoradiotherapy (HR = 0.75, 95% CI: 0.62–0.90, $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this study suggest that PORT may provide better local recurrence control and survival benefit in the postoperative treatment of patients with completely resected stage N2 NSCLC, and may be included in the postoperative treatment options. Nevertheless, this conclusion needs to be further confirmed by more prospective studies based on modern precision radiotherapy techniques in the future, and longterm survival needs to be observed in future follow-ups.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [3,4]

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms,
Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiert Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgegriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/servicere Ressourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabellen abgebildet.

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

(Methodikaranmerkung: entsprechend der Indikation werden hier ausschließlich Empfehlungen des Stadium II dargestellt)

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

(Methodikaranmerkung: Empfehlungen, die sich allein auf die Resektion beziehen, werden vorliegend nicht dargestellt und können der LL entnommen werden)

8.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	
Level of Evidence 2a	[528] , [595] , [596] , [597] , [598] , [599] , [600] , [601] , [602] , [593] , [603] , [604]	
	Starker Konsens	

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren ≤ 2 cm im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem N0-Status ist eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie hinsichtlich Kuration ebenbürtig, sofern am Lungenparenchym ein Resektionsabstand erzielt werden kann, der größer ist als der Tumordurchmesser.	
Level of Evidence 1b	[595] , [596] , [376] , [528] , [598] , [605] , [601] , [606] , [607] , [608] , [609]	
	Starker Konsens	

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I und II werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium I und II vorgezogen werden.	
Level of Evidence 2a	[610] , [611] , [612] , [613] , [614] , [615] , [616]	
	Starker Konsens	

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendisektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
Level of Evidence 1b	[617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [622] , [623]	
	Starker Konsens	

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden.	
Level of Evidence 3	[528] , [624] , [625] , [626] , [627] , [628] , [629]	
	Starker Konsens	

8.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3b	[630]	
	Starker Konsens	

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1	[649] , [650] , [651] , [652] , [653]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
Level of Evidence 3	[649] , [650] , [654] , [651] , [652] , [653] , [655]	
	Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression (ohne EGFR und ALK Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, sollte eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656] , [657] , [658]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence 1a	[660] , [661] , [662] , [663] , [664]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[665] , [666] , [667]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[668] , [663] , [664] , [660]	
	Starker Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Konsens	

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I und II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[690] , [680] , [691] , [692] , [693] , [694] , [695] , [696]	
	Starker Konsens	

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

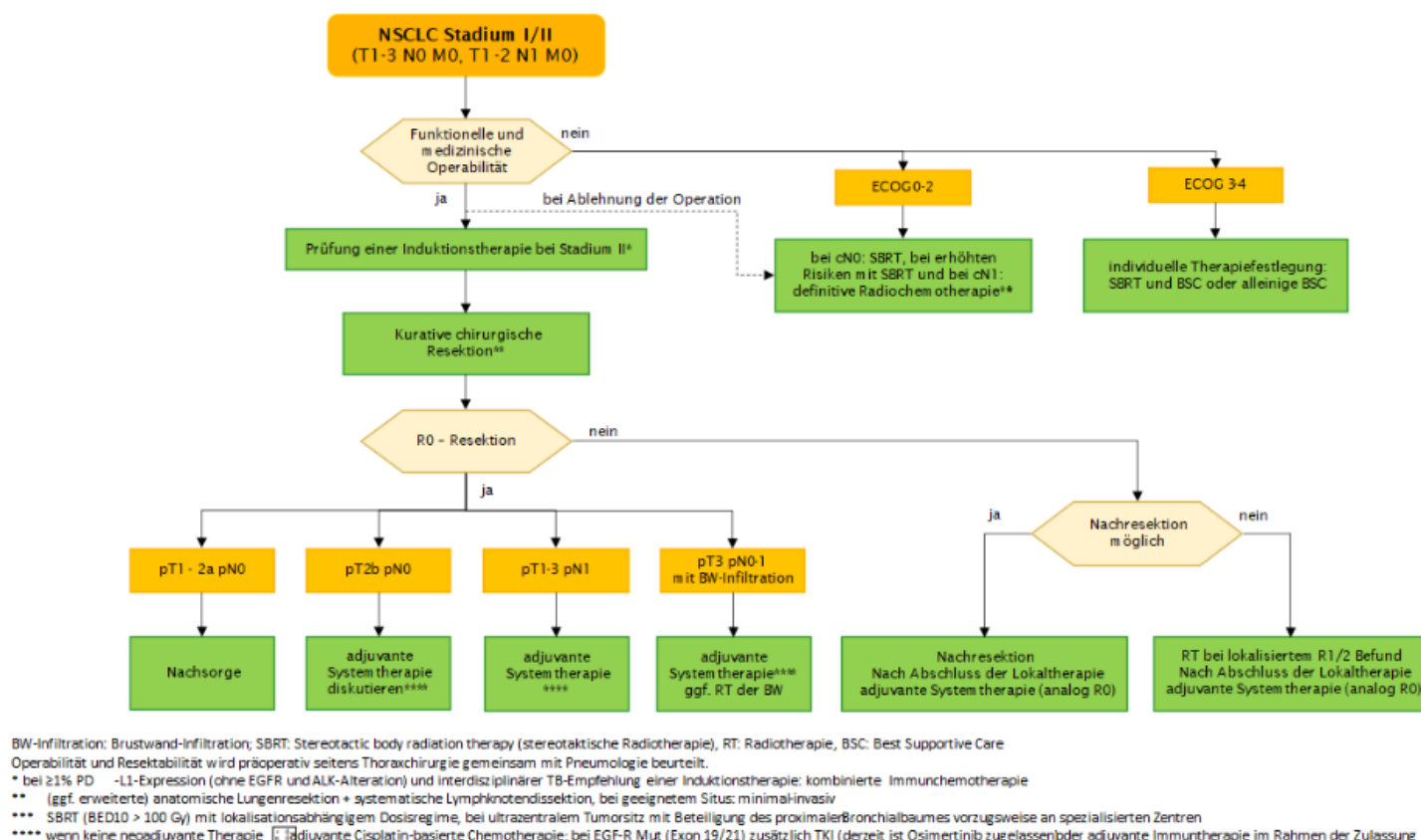


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[778] , [779] , [780] , [781] , [782] , [689] , [783] , [663] , [708] , [677] , [680] , [681] , [666] , [784]	
	Starker Konsens	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[703] , [781] , [782] , [788] , [789] , [790] , [791] , [792] , [793] , [794] , [795] , [796] , [797] , [798] , [799] , [800] , [801] , [677] , [680] , [681] , [666] , [688] , [802] , [768] , [803] , [784]	
	Starker Konsens	
8.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Starker Konsens	

8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	
8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	
8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2a	[703] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] , [827] , [828] , [829] , [614] , [352] , [619] , [693] , [807] , [830]	
	Starker Konsens	
8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence 1a	[841] , [842] , [780] , [843] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848] , [695] , [795] , [804] , [827] , [849] , [850] , [851] , [852] , [853] , [854] , [855] , [856] , [857] , [858] , [358] , [768] , [830] , [859] , [860]	
	Konsens	

8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA3 im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[703] , [795] , [804] , [862] , [863] , [864] , [865]	
	Konsens	

8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Level of Evidence 2b	[804] , [868] , [869] , [870] , [871] , [836] , [833] , [872] , [873] , [874] , [875] , [876] , [877] , [822] , [709] , [878] , [879]	
	Starker Konsens	

8.5.4 Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

8.56	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
Level of Evidence 1b	[726] , [897] , [699] , [898] , [847] , [848] , [892] , [796] , [893] , [854] , [899] , [703] , [900] , [804] , [768] , [901] , [902] , [822]	
	Starker Konsens	

8.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

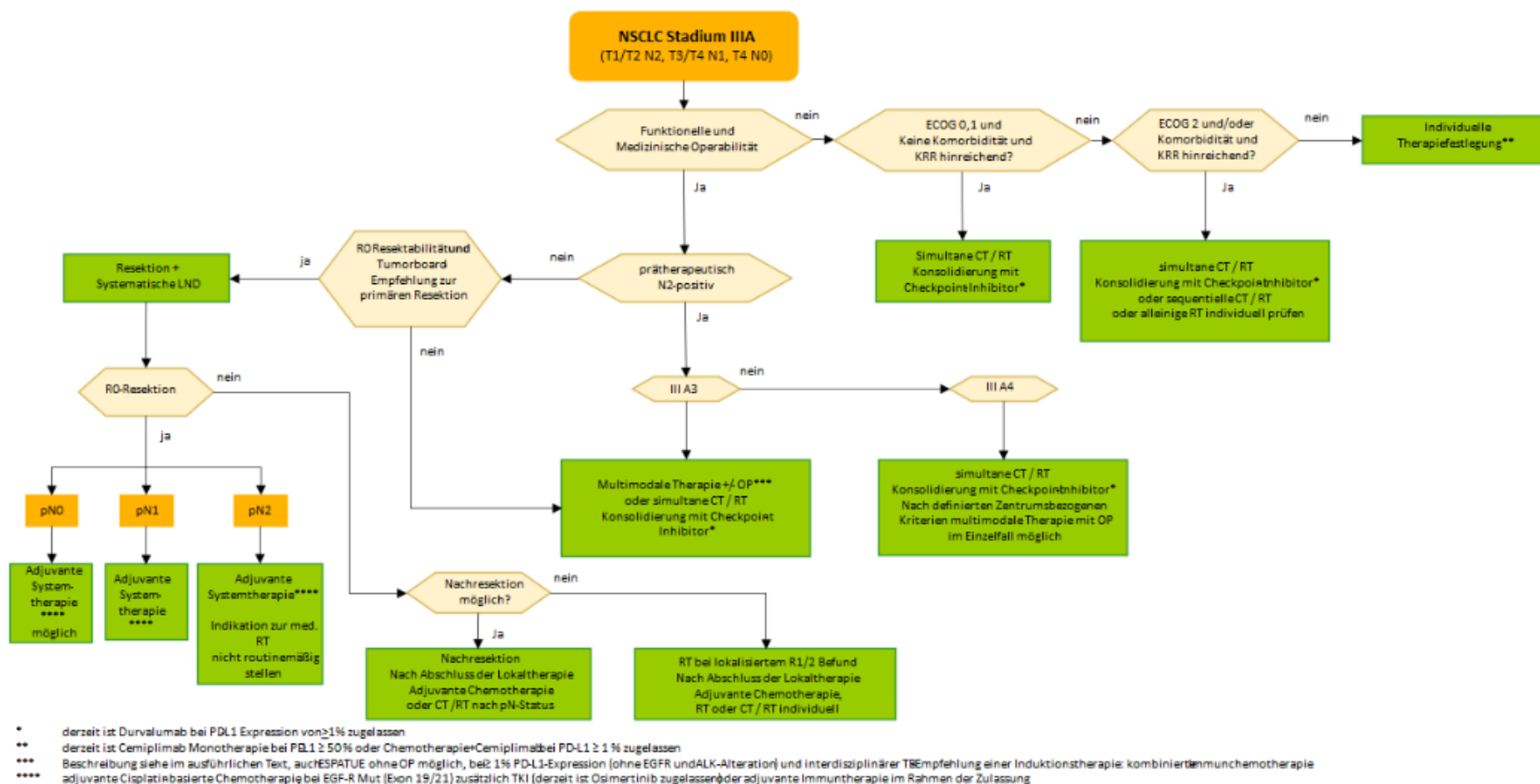
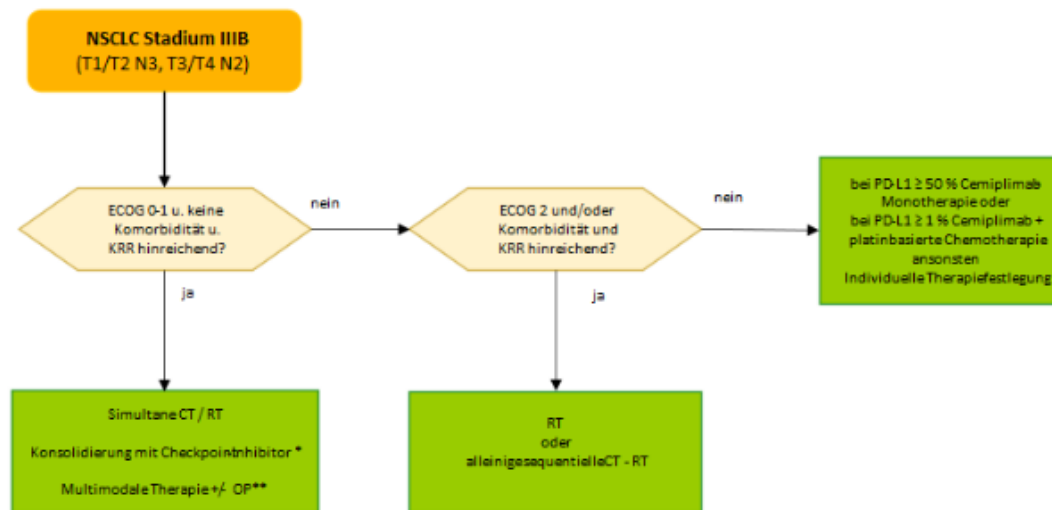


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch



* derzeit ist Durvalumab bei PDL1 Expression von $\geq 1\%$ zugelassen

** ESPATUE-Protokoll (CT + CT/RT +/- OP) möglich, bei $\geq 1\%$ PDL1-Expression (ohne EGFR und ALK-Alteration) und Empfehlung einer präoperativen Induktionstherapie: kombinierte Immunchemotherapie

Abbildung 15: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch

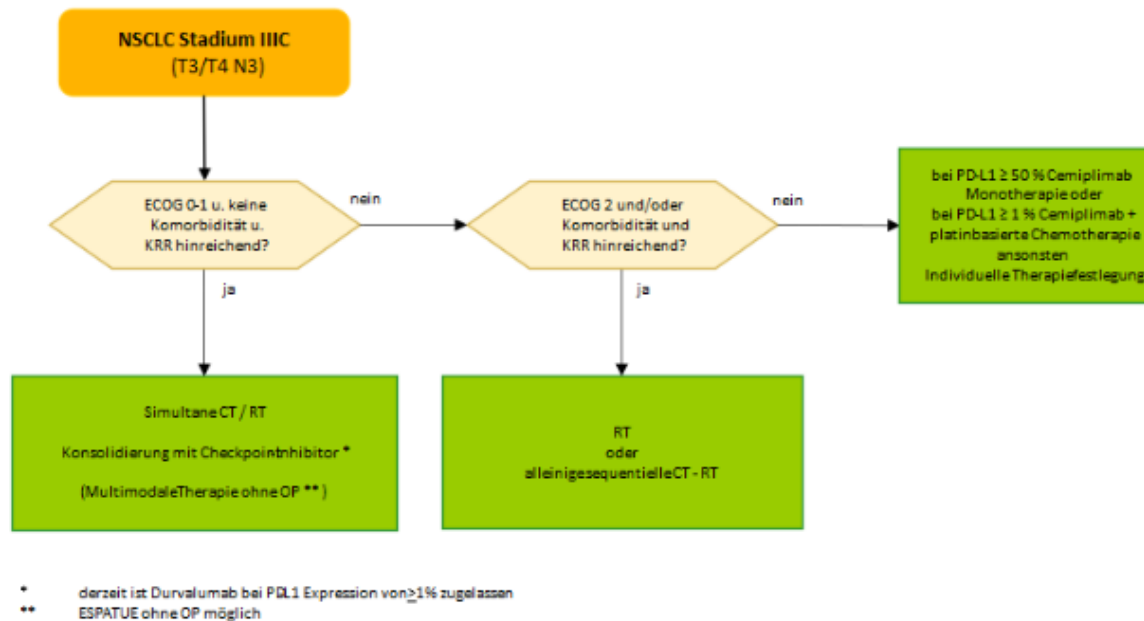


Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium IIIC

Singh N et al., 2023 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:
- “[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- Original LL → **Daly ME et al., 2022 [1]**: PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)
- Update: Three randomized control trials (RCTs) were published in 2022 prompted this amendment to the 2021 guideline.

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Surgery

- Recommendation 2.1. For patients with stage IIIA (N2) NSCLC, induction therapy followed by surgery (with or without adjuvant therapy) may be offered if all of the following conditions are met: (1) A complete resection (R0) of the primary tumor and involved lymph nodes is deemed possible; (2) N3 lymph nodes are deemed to be not involved by multidisciplinary consensus; (3) Perioperative (90-day) mortality is expected to be low ($\leq 5\%$) (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak)
- Recommendation 2.2. For selected patients with T4N0 disease (by size or extension), surgical resection may be offered if medically and surgically feasible following multidisciplinary review (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Neoadjuvant therapy.

- Recommendation 3.1. Patients who are planned for a multimodality approach incorporating surgery as defined in Recommendation 2.1 should receive systemic neoadjuvant therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. Patients with N2 disease who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemotherapy or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients with resectable superior sulcus disease, neoadjuvant concurrent chemoradiation should be administered (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation from Update: Patients with stage III NSCLC who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemoimmunotherapy, neoadjuvant chemotherapy, or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
- Recommendations from Update: For recommendations regarding the use of adjuvant atezolizumab after complete resection of stage IB-IIIa NSCLC, please refer to the IMPOWER-010 trial discussed in the rapid update on guidelines for adjuvant treatment after complete resection of stage I-III NSCLC.

Referenzen der Empfehlungen

18. Auperin A, Le Pe' choux C, Rolland E, et al: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181-2190, 2010
27. Fröh M, Betticher DC, Stupp R, et al: Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: A pooled analysis on long-term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol* 14:115-123, 2019
31. Eberhardt WE, Po' ttgen C, Gauler TC, et al: Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIa(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015
32. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379-386, 2009
33. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:442-450, 2007
35. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:365-369, 2002
37. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: Induction chemoradiation in stage IIIa/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015
41. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIa non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118:6126-6135, 2012
45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
48. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
56. Ou W, Sun HB, Ye X, et al: Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1033-1041, 2010
57. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
58. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
59. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
60. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994
61. Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIa). *LCSG 791. Chest* 106:302s-306s, 1994
62. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine International trialist association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:695-701, 2008

147. Sorenson JB, Rayn J, Pilegaard HK, et al: Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl; abstr 7504), 2013
148. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al: Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e314S-e340S, 2013
149. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:55-63, 2012
150. Chiang A, Detterbeck F, Stewart T, et al: Non-small cell lung cancer, in Devita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg S (eds): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Baltimore, MD, Lippincott, Williams & Wilkins, 2019
151. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al: Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e369S-e399S, 2013
152. Kim AW, Detterbeck FC: Surgery for T4 and N3 non-small cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases, in Kernstine K, Reckamp K, Thomas CJ (eds): *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY, Demos Medical Publishing, 2011, pp 161-182
153. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25:313-318, 2007
154. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225-233, 1999
155. Moreno AC, Morgensztern D, Yu JB, et al: Impact of preoperative radiation on survival of patients with T3N0 .7-cm non-small cell lung cancers treated with anatomic resection using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 184:10-18, 2013
156. Moreno AC, Morgensztern D, Boffa DJ, et al: Treating locally advanced disease: An analysis of very large, hilar lymph node positive non-small cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg* 97:1149-1155, 2014
157. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383:1561-1571, 2014
158. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al: Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010
159. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al: Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716-722, 2012
160. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31-36, 1990
161. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, et al: Pancoast tumour: Current therapeutic options. *Clin Ter* 170: e291-e294, 2019
162. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1147-1153, 2000
163. Wright CD, Mathisen DJ: Superior sulcus tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2:43-49, 2001
164. Ginsberg RJ: Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: S33-S40, 1995 (suppl 2)
165. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al: Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 59:385-390, 2008
166. Shimizu K, Nakata M, Maeda A, et al: Induction chemoradiation therapy with cisplatin plus irinotecan followed by surgical resection for superior sulcus tumor. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:326-330, 2010
169. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al: Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870-876, 2015
171. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al: LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 31: S1142-S1145, 2020 (suppl 4)

Referenzen vom Update:

6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344-1357, 2021
7. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al: Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 40:1127-1129, 2022

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.

- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Update-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].

Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.7.4 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.6 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neo-adjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.7.9 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.7.10 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
 - chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.7.11 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

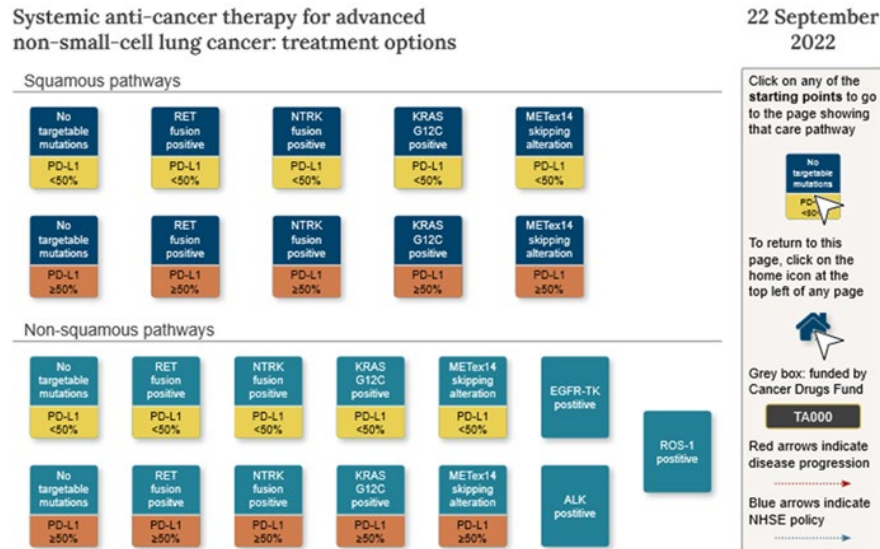
1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

Treatment pathways

We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-

small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/treatment-pathways-11189888173>



Methodikernmerkung: „Treatment pathways“ hier nicht weiter aufgeführt, da keine konkrete Angabe zu Tumorstadium, keine Unterscheidung bzgl. neo- bzw. adjuvanter Behandlung sowie Fokus auf Tumorprogress.

Passiglia F et al., 2020 [7]

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

LoE/GoR

- GRADE
- The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
 - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
 - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
 - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strenght of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-IIIa NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

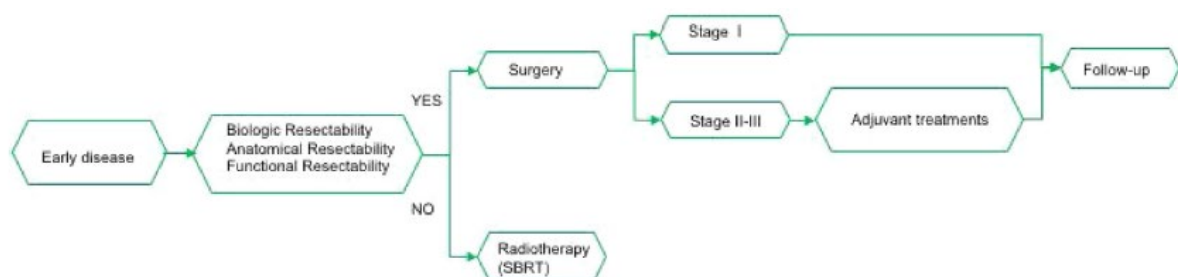


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

Hintergrund

5. Treatment of early disease

5.3. Adjuvant treatments

Post-operative platinum-based chemotherapy is recommended for all patients with stage II and III surgically resected disease, with performance status (ECOG PS) of 0–1 and without significant comorbidities (Table 1). Two meta-analysis demonstrated that post-operative platinum-based chemotherapy led to more than 10 % reduction in the risk of death, resulting in about 5 % absolute 5-years OS and diseasefree survival (DFS) improvement. Incidence of severe toxicities was about 65 %, with grade 3–4 neutropenia reported in 37 % of cases (Pignon et al., 2008; Burdett et al., 2015). Although the optimal interval between surgery and adjuvant treatment, emerging from randomized studies, is actually considered 6–8 weeks, a recent analysis of the National Cancer Database showed a comparable outcome in patients treated after a longer interval (Salazar et al., 2017). Data coming from the LACE meta-analysis suggested that adjuvant chemotherapy efficacy and tolerability are the same in the small subgroup of >70 years old patients, while prospective data on patients > 75 years old are lacking (Pignon et al., 2008). The majority of studies investigating carboplatin-based adjuvant regimens failed to show any survival benefit (Strauss et al., 2008; Ou et al., 2010; Felip et al., 2010), while direct comparison with cisplatin-doublets are currently lacking. Based on the results of the JBR.10 and ANITA trials (Douillard et al., 2006; Butts et al., 2010), cisplatin-vinorelbine is currently considered as the best regimen for adjuvant setting. Third generation agents, with at least comparable efficacy, such as gemcitabine, may be considered as an alternative valid option. Even if platinum-pemetrexed showed equal efficacy and better tolerability profile in phase II-III studies (Kreuter et al., 2016; Kenmotsu et al., 2019), it is not currently reimbursed and recommended as adjuvant therapy in Italy. In the decision process for adjuvant chemotherapy, several factors, including, age, pre- and post-operative morbidities, should be considered and discussed within a multidisciplinary team (Fig. 2). Several studies investigated the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the adjuvant setting showing conflicting results, with a potential benefit likely limited to EGFR-mutated NSCLC (Kelly et al., 2015; Goss et al., 2013; Yue et al., 2018; Zhong et al., 2018; Li et al., 2014). The high heterogeneity of included populations, comparator arms, and treatment regimens, among these studies, along with the absence of OS data, do not allow to draw any definitive conclusion about the efficacy of these agents. Waiting for the ongoing prospective randomized trials investigating the efficacy of third-generation TKIs in biomarker-selected NSCLC patients, the use of EGFR-TKIs is not currently recommended in the adjuvant setting. Several studies and meta-analyses clearly demonstrated that postoperative radiotherapy (PORT) in patients with stage I-II NSCLC, is associated with higher risk of death [HR 1.18 (95 % CI 1.07–1.31)], disease recurrence [HR 1.10 (IC 95 % 0.99–1.21)], and local recurrence [HR 1.12 (IC 95 % 1.01–1.24)], with absolute 5 % decrease in survival rate at 2 years (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998; Burdett et al., 2016). Therefore, it cannot be recommended as part of adjuvant strategies (Table 1).

Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall- cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J. Clin. Oncol.* 28 (1), 29–34.
- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7 (9), 719–727.

- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (July19), 3138–3145.
- Goss, G.D., O’Callaghan, C., Lorimer, I., et al., 2013. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J. Clin. Oncol.* 31 (27), 3320–3326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1816>. Sep 20.
- Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., et al., 2015. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33 (34), 4007–4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>. Dec 1.
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., et al., 2019. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): the JIPANG study. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8501. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501. May 20
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J.R., et al., 2016. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J. Thorac. Oncol.* 11 (January 1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.014>
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Ou, W., Sun, H., Ye, X., et al., 2010. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1033–1041.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352, 257–263.
- Salazar, M.C., Rosen, J.E., Wang, Z., et al., 2017. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 3, 610–619
- Strauss, G.M., Herndon 2nd, J.E., Maddaus, M.A., et al., 2008. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer treatment Group study groups. *J. Clin. Oncol.* 26, 5043–5051.
- Yue, D., Xu, S., Wang, Q., et al., 2018. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 6 (November 11), 863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
- Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., et al., 2018. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19 (January1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

6. Treatment of locally advanced disease

6.1.2. Neoadjuvant treatments

Several studies and meta-analyses (Lim et al., 2009; NSCLC Metaanalysis Collaborative Group, 2014) suggested that the estimated benefit from neoadjuvant chemotherapy is comparable to that expected with adjuvant chemotherapy (5 % absolute 5 years OS increase), thus it may be considered as a feasible and ethical approach for patients with stage IIIA-IIIB (N2) NSCLC, and should be always evaluated in the context of multidisciplinary teams.

The phase III, randomized, Lung Intergroup trial 0139 (Albain et al., 2009) compared concurrent definitive chemoradiation versus concurrent induction chemoradiation followed by surgery in stage III (N2) NSCLC patients, showing no survival differences between the two treatment arms. A significant increase of median OS in favor of trimodal strategy has been observed in the subgroup of patients undergoing lobectomy (OS: 34 months versus 22 months), while median OS was significantly lower (19 months) with pneumonectomy. Another study compared sequential chemoradiation versus chemotherapy alone as induction treatment in stage III (N2) NSCLC, showing no significant OS differences between the two arms (Pless et al., 2014). These data suggest that

concurrent chemoradiation may be an effective induction strategy in selected patients with stage IIIA-IIIB (N2) NSCLC, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

An Italian 2019 survey revealed as in patients with stage III, nonbulky, multi-station N2 disease, 66 % of thoracic specialists declare to prefer a neoadjuvant approach (with chemo or chemoradiation), rather than a definitive concomitant chemoradiation treatment (Bruni et al., 2018).

Referenzen

Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W., et al., 2009. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 373, 379–386.

Bruni, A., Grossi, F., Katia, F., et al., 2018. The standard of care for LA-NSCLC in the era of Immunotherapy (IT): an Italian National Survey on the current pattern of care among Italian Thoracic Oncologist Community. *Ann. Oncol.* 29 (suppl 8) viii488–viii492.

Lim, E., Harris, G., Patel, A., et al., 2009. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1380–1388.

NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, 2014. Preoperative chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383, 1561–1571.

Pless, M., Stupp, R., Ris, H., et al., 2014. Final results of the SAKK 16/00 Trial: a randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 25 (suppl 4) 1v417.

6.1.3. Adjuvant treatments

Several studies included in the LACE meta-analysis (Pignon et al., 2008) demonstrated a 4.2 % absolute 5 years survival rate improvement for the subgroup of patients with stage IIIA-IIIB (N1 or single station N2) NSCLC who received adjuvant chemotherapy after surgical resection, suggesting cisplatin-doublets as the best regimen.

Although the results of the PORT meta-analysis (PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000) showed a not clear survival benefit in patients with stage III, N2 pathological disease undergoing radiotherapy after radical surgery, more recent meta-analyses demonstrated that PORT is associated to a reduction in risk of loco-regional and systemic recurrences (Billiet et al., 2014; Li et al., 2016; Liu et al., 2019), with a significant increase in OS in the subgroup of patients with extensive pN2 involvement (HR = 0.85; 95 % CI: 0.79-0.92) (Liu et al., 2019). Waiting for the final results of the prospective LungArt trial, PORT may be considered as an effective treatment for surgically resected patients with extensive N2 pathological involvement or R1 disease, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

Referenzen

Billiet, C., Decaluvé, H., Peeters, S., et al., 2014. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a metaanalysis. *Radiother. Oncol.* 110, 3–8.

Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.

Liu, T., Mu, Y., Dang, J., et al., 2019. The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J. Cancer* 10 (17), 3941–3949 June 24.

Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.

PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2) CD002142.

Pisters K et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy in patients with completely resected stage I to IIIa non-small-cell lung cancers (NSCLCs)?

In 2017, ASCO with Ontario Health—Cancer Care Ontario published a guideline on adjuvant therapy in resected stage I-III NSCLCs. Two RCTs were published in 2020 and 2021 and prompted this amendment to the 2017 guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenvertretung angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] independently reviewed and approved by the EBMC”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeit jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche: targeted electronic literature search to identify RCTs of osimertinib and atezolizumab in this patient population was conducted, keine Angabe bzgl. Suchzeitraum

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

- **Certainty of evidence:** The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

• Recommendation 1.3

Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 $\geq 1\%$ after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Note: the guideline recommendations are based on the 7th edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.⁵

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344-1357, 2021
5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

- Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong²).
- Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate⁴; Strength of recommendation: Moderate).

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007
3. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al: Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [epub ahead of print on July 12, 2016]
4. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al: Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 5:149-155, 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR

#	Suchfrage
	scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
2. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680615.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
5. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
6. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.
7. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
8. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.
9. **Singh N, Daly ME, Ismaila N.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4430-4432.
10. **Wang L, Chen W, Xu X, Chen W, Bao D, Zhang Y, et al.** Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231195622.

11. **Wang Z, Yang B, Zhan P, Wang L, Wan B.** The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Ther 2022;18(7):1910-1918.
12. **Zhang C, Hong HZ, Wu YL, Zhong WZ.** Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. JTCVS Open 2021;8:588-607.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO