

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-74

Version: 1.0

Stand: 26.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1667

DOI: 10.60584/A23-74

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2023

Interne Projektnummer

A23-74

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-74>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-74>.

Schlagwörter

Nivolumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02998528

Keywords

Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02998528

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Frank Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Barbara Spix
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Mandy Kromp
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nivolumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert, bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 W, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 W, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph Frank	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CheckMate 816.....	I.14
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.17
I 3.2.1 Fehlende hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..	I.17
I 3.2.2 Effekt beim Gesamtüberleben nicht übertragbar	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur.....	I.24
I Anhang A Suchstrategien.....	I.26
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie CheckMate 816 ..	I.27
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.31

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	I.6
Tabelle 3: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	I.12
Tabelle 5: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie	I.27
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie.....	I.29

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
eCRF	electronic Case Report Form
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pCR	pathologische Komplettremission
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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 sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU erachtet zunächst in Übereinstimmung mit dem G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie und unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei der Benennung einzelner Therapieregime im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie sowie der simultanen Strahlenchemotherapie weicht der pU allerdings von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT CheckMate 816. Diese Studie ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des NSCLC.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium IB (Tumorgroße ≥ 4 cm), II oder IIIA, jeweils gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), eingeschlossen. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Patientinnen und Patienten mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation sowie mit vorangegangener Chemotherapie oder anderer Krebstherapie in einem frühen NSCLC-Stadium wurden von der Studie ausgeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste eine Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression erfolgen.

Das Original-Studienprotokoll sah eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme vor: Nivolumab + Ipilimumab (Arm A) vs. platinbasierte Chemotherapie (Arm B). Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 06.07.2017 wurde ein 3. Behandlungsarm eingeführt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie, Arm C) und eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 vorgenommen. Mit einer weiteren Protokollüberarbeitung 03 vom 21.09.2018 wurde dann die Randomisierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt und nur noch in die beiden verbliebenen Arme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die

zeitgleich in die Behandlungsarme B und C randomisiert wurden. Insgesamt wurden nach Initiierung des Behandlungsarms Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm C) jeweils 179 Patientinnen und Patienten zufällig den beiden Behandlungsarmen Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. platinbasierte Chemotherapie zugeteilt. Der pU legt im Dossier die Daten einer Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) vor. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Armen jeweils 89 Patientinnen und Patienten.

Die Gabe von Nivolumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie im Interventionsarm waren Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel. Im Vergleichsarm hatte die Prüferärztin / der Prüferarzt zusätzlich zu den Optionen des Interventionsarm noch 2 weitere Therapieregime zur Auswahl: Cisplatin + Vinorelbin sowie Cisplatin + Docetaxel. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet war und die Gründe dafür dokumentiert wurden, Carboplatin anstelle von Cisplatin erhalten.

Die neoadjuvante Behandlung erfolgte im Interventions- und Vergleichsarm bis zu 3 Zyklen je 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientinnen und Patienten. Innerhalb von 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Behandlung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die als operabel eingestuft wurden, eine operative Entfernung des Tumors. Eine anschließende optionale adjuvante Therapie, bestehend aus bis zu 4 Zyklen je 3 Wochen Chemotherapie und / oder Radiotherapie, lag im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes.

Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegte Studie CheckMate 816 ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

Fehlende hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion festgelegt. Dabei soll die Prüferärztin / der Prüferarzt

zwischen einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie die am besten geeignete Therapieoption patientenindividuell auswählen.

In der Studie CheckMate 816 haben alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie erhalten, eine simultane Strahlenchemotherapie wurde in der Studie nicht angeboten. Gemäß Leitlinien stellt die simultane Strahlenchemotherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA eine gleichermaßen geeignete Therapieoption dar wie die neoadjuvante systemische Chemotherapie. Auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit potenzieller R0-Resektabilität kann eine simultane Strahlenchemotherapie in Betracht kommen. Für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor, die gemäß Angaben des pU in der Studie nicht eingeschlossen wurden, stellt die simultane Strahlenchemotherapie die Therapie der 1. Wahl dar und ist somit gegenüber der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie überlegen.

Die Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen, neoadjuvante systemische Chemotherapie vs. simultane Strahlenchemotherapie, für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie (z. B. im Stadium IIIA) ist keine ausreichende Begründung dafür, eine der beiden Optionen als die am besten geeignete Therapie anzusehen und ausschließlich diese in der Studie anzubieten. Bezüglich der Patientengruppe in Stadium IIIA, die ca. 60 % der PD-L1-positiven Population ausmacht, bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante systemische Chemotherapie die patientenindividuell beste Therapie darstellt.

Des Weiteren wird für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor gemäß Leitlinien eine simultane Strahlenchemotherapie empfohlen. Da allerdings in den Einschlusskriterien der Studie die Resektabilität des Tumors vorausgesetzt wird, ist davon auszugehen, dass allenfalls nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor eingeschlossen wurden, da gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ein lokales, operatives Vorgehen bei vielen Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor nicht möglich ist.

Unabhängig davon ist auch die neoadjuvante systemische Therapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung des G-BA für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht umgesetzt. Im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie konkretisiert der G-BA zwei Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie, Cisplatin + Vinorelbin und Cisplatin + Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium). Im Vergleichsarm der Studie CheckMate 816 konnte die Prüffärztin / der Prüfarzt aus 5 verschiedenen Therapieregimen auswählen: Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom),

Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Somit ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin bekommen haben. Aus den Angaben in Modul 4 W geht nicht hervor, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten an der PD-L1-positiven Population (N = 89) ist. Jedoch ergibt sich aus Angaben im Studienbericht, dass im Vergleichsarm der gesamten Studienpopulation, die eine Behandlung erhalten hat (N = 176), 13 Patientinnen und Patienten Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben. Somit beläuft sich der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die gemäß den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt worden sind und Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben, auf maximal 13 von 89 Patientinnen und Patienten. Eine Auswertung, die im Vergleichsarm ausschließlich diese Patientinnen und Patienten umfasst, legt der pU nicht vor und ist aus folgenden Gründen auch nicht sachgerecht: Der pU gibt in Modul 4 W an, dass die Auswahl der Platinkomponente vor der Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt erfolgte und die Gründe für die Auswahl dokumentiert wurden. Aus den Studienunterlagen sowie Modul 4 W geht allerdings nicht hervor, ob die Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente (Gemcitabin, Pemetrexed, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin) vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Eine Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente vor der Randomisierung wäre möglich gewesen, indem beispielsweise für alle Patientinnen und Patienten vor Randomisierung festgelegt worden wäre, welche Chemotherapie sie im Falle der Zuteilung in den Vergleichsarm erhalten würden. Gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) wurde das Chemotherapieregime durch die Prüffärztin / den Prüfarzt jedoch erst nach der Randomisierung zugeteilt. Deshalb wäre ein Vergleich basierend auf allen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ des Interventionsarms nur mit den Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ des Kontrollarms, die eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten haben, nicht sachgerecht, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde. Die Studie CheckMate 816 ist damit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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 sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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 sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU erachtet zunächst in Übereinstimmung mit dem G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie und unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei der Benennung einzelner Therapieregime im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie sowie der simultanen Strahlenchemotherapie weicht der pU allerdings von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Im Hinblick auf die neoadjuvante systemische Chemotherapie erachtet der pU über die vom G-BA genannten Optionen Weitere als zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin jeweils in Kombination mit Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen Carboplatin jeweils in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Für die simultane Strahlenchemotherapie benennt der pU ebenfalls Weitere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Therapieoption: Cisplatin jeweils in Kombination mit Etoposid, Pemetrexed (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen Carboplatin jeweils in Kombination mit Vinorelbin, Etoposid, Pemetrexed (nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Darüber hinaus beschreibt der pU, für die Beantwortung der Fragestellung zwischen Patientinnen und Patienten ohne Pancoast-Tumor sowie Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor zu differenzieren.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 07.06.2023)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 07.06.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 07.06.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 07.06.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 12.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für den direkten Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert im Gegensatz dazu die RCT CA209-816 (nachfolgend CheckMate 816) [2-6]. Allerdings berücksichtigt der pU bei seiner Suche in PubMed und Central keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention, sodass die RCT CheckMate 816 nicht mit den Suchstrategien des pU in den genannten Datenbanken identifiziert wird. Darüber hinaus hat der pU in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe zum Teil ohne Klammern dargestellt, wodurch diese nicht als zusammengesetzte Suchbegriffe bzw. Phrasen vom System erkannt werden. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht zu den beabsichtigten Ergebnissen führt.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie CheckMate 816 werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies liegt darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt wurde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte).

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CheckMate 816

Die Studie CheckMate 816 ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung des NSCLC.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4 cm), II oder IIIA, jeweils gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [7], eingeschlossen. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung des NSCLC umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko und gemäß Auswahlkriterien in Abschnitt 5.1 der Fachinformation ausschließlich die Stadien II bis IIIA nach der 7. Auflage der Staging-Kriterien des IASLC [7,8]. Die in die Studie CheckMate 816 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Stadium IB (≥ 4 cm) sind damit nicht von der Zulassung und der vorliegenden Fragestellung abgedeckt. Dies betrifft mit 9 Patientinnen und Patienten jedoch nur einen geringen Anteil (5 %) der vom pU vorgelegten PD-L1-positiven Population (N = 178; siehe unten). Während der Studie erfolgte zudem eine Umstellung der Staging-Kriterien und der damit verbundenen Stadieneinteilung von der 7. Auflage des IASLC auf die bis heute aktuelle 8. Auflage [9]. Das parallele Vorliegen beider Auflagen könnte zu geringfügigen Diskrepanzen bei der Stadieneinteilung und dem Einschluss der Patientinnen und Patienten geführt haben. Beispielsweise werden Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgröße ≥ 4 cm, die nach 7. Auflage dem Stadium IB zugeordnet wurden, nun nach aktueller 8. Auflage in Stadium II eingruppiert und fallen somit in das vorliegende Anwendungsgebiet. Hingegen werden Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgröße und Lymphknotenstatus von T3-4, N2 basierend auf der 7. Auflage dem Stadium IIIA zugeteilt, nach 8. Auflage jedoch dem Stadium IIIB, welches nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ist.

Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten zu Studieneintritt einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Patientinnen und Patienten mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation sowie mit vorangegangener Chemotherapie oder anderer Krebstherapie in einem frühen NSCLC-Stadium wurden von der Studie ausgeschlossen. Für einen Studieneinschluss musste eine Bestimmung der Tumorzell-PD-L1-Expression erfolgen. Hierfür wurde von einem zentralen Labor der PD-L1 IHC 28-8 pharmDx kit (Dako) verwendet.

Das Original-Studienprotokoll sah eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 in folgende 2 Behandlungsarme vor: Nivolumab + Ipilimumab (Arm A) vs. platinbasierte Chemotherapie (Arm B). Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 06.07.2017 wurde ein 3. Behandlungsarm eingeführt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie, Arm C) und eine Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 vorgenommen. Mit einer weiteren Protokollüberarbeitung 03 vom 21.09.2018 wurde dann die Randomisierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt und nur noch in die beiden verbliebenen Arme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen umfassen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zeitgleich in die Behandlungsarme B und C randomisiert wurden. Insgesamt wurden nach Initiierung des Behandlungsarms Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm C) jeweils

179 Patientinnen und Patienten zufällig den beiden Behandlungsarmen Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. platinbasierte Chemotherapie zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ inkl. nicht quantifizierbar), Krankheitsstadium zu Studienbeginn (IB/II vs. IIIA) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Der pU legt im Dossier die Daten einer Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) vor. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Armen jeweils 89 Patientinnen und Patienten. Dabei verzichtet der pU darauf, die Population gemäß Zulassung nach Krankheitsstadien II bis IIIA gemäß IASLC 7. Auflage [7] einzuschränken. Gemäß pU wurden in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor eingeschlossen.

Die Gabe von Nivolumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [8]. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie im Interventionsarm waren Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel. Im Vergleichsarm hatte die Prüferin / der Prüfer zusätzlich zu den Optionen des Interventionsarm noch 2 weitere Therapieregime zur Auswahl: Cisplatin + Vinorelbin sowie Cisplatin + Docetaxel. Das Chemotherapieregime aus Carboplatin + Paclitaxel wurde im Interventions- und Vergleichsarm erst mit dem überarbeiteten Protokoll 03 vom 21.09.2018 eingeführt und die Auswahl bedurfte keiner zusätzlichen Begründung durch die Prüferin / den Prüfer. Des Weiteren konnten Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet war und die Gründe dafür dokumentiert wurden, Carboplatin anstelle von Cisplatin erhalten.

Die neoadjuvante Behandlung erfolgte im Interventions- und Vergleichsarm bis zu 3 Zyklen je 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientinnen und Patienten. Innerhalb von 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Behandlung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die als operabel eingestuft wurden, eine operative Entfernung des Tumors. Eine anschließende optionale adjuvante Therapie, bestehend aus bis zu 4 Zyklen je 3 Wochen Chemotherapie und / oder Radiotherapie, lag im Ermessen der Prüferin / des Prüfers. Mögliche adjuvante Therapieregime entsprachen den Chemotherapieoptionen der neoadjuvanten Behandlung im Vergleichsarm (siehe oben). Von allen Patientinnen und Patienten der Studie, die eine neoadjuvante Therapie erhielten (176 je Behandlungsarm), erhielten im Interventionsarm 35 Patientinnen und Patienten (19,9 %) auch eine adjuvante Therapie, im Vergleichsarm waren es mit 56 Patientinnen und Patienten (31,8 %) deutlich mehr [2].

Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Studie CheckMate 816 liegen 3 präspezifizierte Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 16.09.2020: Analyse der pCR
- 2. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 20.10.2021: 1. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022: 2. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben

Weitere Angaben zur Studie CheckMate 816 finden sich in I Anhang B.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegte Studie CheckMate 816 ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

I 3.2.1 Fehlende hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion festgelegt. Dabei soll die Prüferin / der Prüfer zwischen einer neoadjuvanten systemischen Chemotherapie oder einer simultanen Strahlenchemotherapie die am besten geeignete Therapieoption patientenindividuell auswählen. Zusätzlich weist der G-BA daraufhin, dass in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sei zu begründen.

In der Studie CheckMate 816 haben alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie erhalten, eine simultane Strahlenchemotherapie wurde in der Studie nicht angeboten. Gemäß Leitlinien [10,11] stellt die simultane Strahlenchemotherapie bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA eine gleichermaßen geeignete Therapieoption dar wie die neoadjuvante systemische Chemotherapie. Auch bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit potenzieller R0-Resektibilität kann eine simultane Strahlenchemotherapie in Betracht kommen. Für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor, die gemäß Angaben des pU in der Studie nicht eingeschlossen wurden, stellt die simultane Strahlenchemotherapie die Therapie der

1. Wahl dar und ist somit gegenüber der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie überlegen. Der pU leitet daraus ab, dass die in der RCT CheckMate 816 verabreichte neoadjuvante systemische Chemotherapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Dies ist nicht sachgerecht. Die Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen, neoadjuvante systemische Chemotherapie vs. simultane Strahlenchemotherapie, für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie (z. B. im Stadium IIIA) ist keine ausreichende Begründung dafür, eine der beiden Optionen als die am besten geeignete Therapie anzusehen und ausschließlich diese in der Studie anzubieten. Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA hätte die Prüffärztin / der Prüfarzt die Möglichkeit haben müssen nach medizinischer Beurteilung der Patientin / des Patienten zwischen den beiden Optionen patientenindividuell zu entscheiden. Bezüglich der Patientengruppe in Stadium IIIA, die ca. 60 % der PD-L1-positiven Population ausmacht, bleibt unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten die neoadjuvante systemische Chemotherapie die patientenindividuell beste Therapie darstellt.

Des Weiteren wird für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor gemäß Leitlinien [10-12] eine simultane Strahlenchemotherapie empfohlen. Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienpopulation waren solche Patientinnen und Patienten nicht grundsätzlich von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Allerdings wird in den Einschlusskriterien der Studie die Resektabilität des Tumors vorausgesetzt. Damit ist davon auszugehen, dass allenfalls nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor eingeschlossen wurden, da gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [12] ein lokales, operatives Vorgehen bei vielen Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor nicht möglich ist. Darüber hinaus wird das Auftreten dieses Krankheitsbildes in der S3-Leitlinie [10] und der Literatur [13,14] als selten beschrieben bzw. mit einer Häufigkeit von < 5 % aller Bronchialkarzinome eingeschätzt.

Unabhängig davon ist auch die neoadjuvante systemische Therapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung des G-BA für einen Großteil der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht umgesetzt. Im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie konkretisiert der G-BA 2 Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie, Cisplatin + Vinorelbin und Cisplatin + Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium). Im Vergleichsarm der Studie CheckMate 816 konnte die Prüffärztin / der Prüfarzt aus 5 verschiedenen Therapieregimen auswählen: Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Somit ist die vom G-BA festgelegte

zweckmäßige Vergleichstherapie nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin bekommen haben. Aus den Angaben in Modul 4 W geht nicht hervor, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten an der PD-L1-positiven Population (N = 89) ist. Jedoch ergibt sich aus Angaben im Studienbericht, dass im Vergleichsarm der gesamten Studienpopulation, die eine Behandlung erhalten hat (N = 176), 13 Patientinnen und Patienten Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben. Somit beläuft sich der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die gemäß den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt worden sind und Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben, auf maximal 13 von 89 Patientinnen und Patienten. Eine Auswertung, die im Vergleichsarm ausschließlich diese Patientinnen und Patienten umfasst, legt der pU nicht vor und ist aus folgenden Gründen auch nicht sachgerecht: Der pU gibt in Modul 4 W an, dass die Auswahl der Platinkomponente vor der Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt erfolgte und die Gründe für die Auswahl dokumentiert wurden. Auch aus Angaben im electronic Case Report Form (eCRF) zur Zuteilung der Behandlung lässt sich ableiten, dass die Auswahl zwischen Carboplatin und Cisplatin im Rahmen des Screenings, also vor der Randomisierung, erfolgte. Aus den Studienunterlagen sowie Modul 4 W geht allerdings nicht hervor, ob die Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente (Gemcitabin, Pemetrexed, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin) vor oder nach der Randomisierung erfolgte. Eine Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente vor der Randomisierung wäre möglich gewesen, indem beispielsweise für alle Patientinnen und Patienten vor Randomisierung festgelegt worden wäre, welche Chemotherapie sie im Falle der Zuteilung in den Vergleichsarm erhalten würden. Gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) [15] wurde das Chemotherapieregime durch die Prüffärztin / den Prüfarzt jedoch erst nach der Randomisierung zugeteilt. Deshalb wäre ein Vergleich basierend auf allen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % des Interventionsarms nur mit den Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % des Kontrollarms, die eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten haben, nicht sachgerecht, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde.

I 3.2.2 Effekt beim Gesamtüberleben nicht übertragbar

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie CheckMate 816 zum Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022 für die vom pU vorgelegte Teilpopulation ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Hazard Ratio [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert: 0,37 [0,19; 0,71]; 0,002). Daraus würde sich ein erhebliches Ausmaß ergeben. Trotz dieses Effekts kann im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen für Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie abgeleitet werden. Dies liegt darin begründet, dass unklar ist, ob sich der beobachtete Effekt auf die Fragestellung der Dossierbewertung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie übertragen lässt, da der Anteil von

Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + Vinorelbin als neoadjuvante systemische Chemotherapie bekommen haben, in jedem Falle bei $< 15\%$ liegt, ggf. sogar bei $\leq 10\%$ nach Abzug der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\leq 1\%$. Zur Überprüfung, ob sich die beobachteten Effekte übertragen lassen, wäre grundsätzlich die Betrachtung von Subgruppenanalysen hinsichtlich der erhaltenen Therapien denkbar. In der Studie CheckMate 816 liegen solche Subgruppenanalysen lediglich zu der durch die Prüferin / den Prüfer vor der Randomisierung zugewiesenen Platinkomponente vor. Diese Analysen können aber nicht zur Beantwortung der Frage der Übertragbarkeit beitragen. Die Durchführung valider Subgruppenanalysen zum Kombinationspartner der Platinkomponente (also Vinorelbin vs. andere Kombinationspartner) ist, wie bereits oben ausgeführt, aufgrund der erst nach Randomisierung erfolgten Zuteilung nicht möglich, da dies zum Bruch der Randomisierung führen würde. Somit liegen keine ausreichenden Informationen vor, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse rechtfertigen könnten.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko	Patientenindividuelle Therapie ^b unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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 sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CheckMate 816 für Patientinnen und Patienten ohne Pancoast-Tumor einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + platinbasierte

Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Für Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Forde PM, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 1973-1985. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
3. Bristol-Myers Squibb. Addendum 01 to the Primary Clinical Study Report for Study CA209-816: Randomized, open-label, Phase 3 Trial of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus Platinum-Doublet Chemotherapy versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC (CHECKMATE 816: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 816). Report date: 22.11.2022 [unveröffentlicht]. 2022.
4. Bristol-Myers Squibb. Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Nivolumab and Ipilimumab versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC [online]. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003536-21.
5. Bristol-Myers Squibb. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 816) [online]. 2020 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173653>.
6. Bristol-Myers Squibb. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 816) [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02998528>.
7. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 2012; 4(4): 128-134. <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.128>.
8. Bristol-Myers Squibb. Opdivo 10 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Niehoff J, Diederich S, Höink A. Staging des Lungenkarzinoms nach der revidierten TNM-Klassifikation. *Radiologie up2date* 2017; 17(4): 347-359. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-119186>.

10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 2.2; Langversion; S3-Leitlinie; Leitlinienprogramm Onkologie [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0070LI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.
11. Daly ME, Singh N, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022; 40(12): 1356-1384. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02528>.
12. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
13. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. N Engl J Med 1997; 337(19): 1370-1376. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711063371907>.
14. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. Ann Thorac Surg 1994; 57(6): 1440-1445. [https://dx.doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90098-1](https://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(94)90098-1).
15. European Medicines Agency. Opdivo; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Interventional" AND AREA[ConditionSearch] (NSCLC OR lung cancer)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nivolumab* OR BMS-936558 OR (BMS 936558) OR BMS936558 OR MDX-1106 OR (MDX 1106) OR MDX1106 OR ONO-4538 OR (ONO 4538) OR ONO4538) AND (lung* OR NSCLC)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538) AND (lung OR NSCLC)

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie CheckMate 816

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
CheckMate 816	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Stadium IB (≥ 4 cm), II oder IIIA^d ▪ ohne bekannte EGFR-Mutation oder ALK-Translokation ▪ mit ECOG-PS ≤ 1 ▪ ohne vorausgegangene Chemotherapie oder andere Krebstherapie^e 	<p>Nivolumab + Ipilimumab (N = 113)^f</p> <p>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^{a, f} (N = 179)</p> <p>platinbasierte Chemotherapie^{b, f} (N = 179)</p> <p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation^g:</p> <p>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a (n = 89)</p> <p>platinbasierte Chemotherapie^b (n = 89)</p>	<p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant: bis zu 3 Zyklen oder bis Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientinnen und Patienten ▪ Operation innerhalb von 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Behandlung ▪ optional adjuvant: bis zu 4 Zyklen Chemotherapie und / oder Radiotherapie nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal 5 Jahre nach der finalen Analyse für EFS</p>	<p>111 Zentren in Argentinien, Brasilien, China, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Rumänien, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, USA</p> <p>03/2017–laufend</p> <p>Datenschnitte (jeweils Database Lock):</p> <p>16.09.2020^h</p> <p>20.10.2021ⁱ</p> <p>14.10.2022^j</p>	<p>primär: EFS, pCR</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers: Cisplatin + Gemcitabin (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Vinorelbin oder Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>c. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 W.</p> <p>d. Stadieneinteilung erfolgte nach IASLC, 7. Auflage [7]</p> <p>e. bei NSCLC im Frühstadium</p> <p>f. Das Original-Studienprotokoll sah eine Randomisierung in 2 Arme vor: Nivolumab + Ipilimumab bzw. platinbasierte Chemotherapie. Mit überarbeitetem Protokoll 02 vom 06.07.2017 kam der 3. Arm (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie) hinzu und mit überarbeitetem Protokoll 03 vom 21.09.2018 wurde dann die Randomisierung in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm gestoppt und nur noch in die beiden verbliebenen Arme randomisiert.</p> <p>g. randomisierte Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$</p> <p>h. geplante Analyse der pathologischen Komplettremission</p> <p>i. geplante 1. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben</p> <p>j. geplante 2. Interimsanalyse zum EFS und Gesamtüberleben</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pCR: pathologische Komplettremission; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CheckMate 816	Nivolumab 360 mg, i. v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus + platinbasierte Chemotherapie ^a , i. v., 3-wöchiger Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF an Tag 1 + ▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF oder 1250 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder ▫ Pemetrexed 500 mg/m² KOF an Tag 1 (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 5 oder 6 an Tag 1 + Paclitaxel 175 mg/m² KOF oder 200 mg/m² KOF an Tag 1 	platinbasierte Chemotherapie ^a , i. v., 3-wöchiger Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF an Tag 1 + ▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF oder 1250 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder ▫ Pemetrexed 500 mg/m² KOF an Tag 1 (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) oder ▫ Vinorelbin 25 mg/m² KOF oder 30 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 oder ▫ Docetaxel 60 mg/m² oder 75 mg/m² an Tag 1 oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 5 oder 6 an Tag 1 + Paclitaxel 175 mg/m² KOF oder 200 mg/m² KOF an Tag 1
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab: keine Dosisänderungen erlaubt (Unterbrechung, Verzögerung oder Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen waren möglich) ▪ platinbasierte Chemotherapie: ≤ 2 Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen erlaubt^b ▪ alle Wirkstoffe: Therapieverzögerungen ≤ 7 Tage waren erlaubt; bei Therapieunterbrechung > 6 Wochen aufgrund von Nebenwirkungen musste die Therapie mit diesem Wirkstoff abgebrochen werden^c. Wenn im Interventionsarm Nivolumab oder die platinbasierte Chemotherapie abgebrochen wurde, konnte die Therapie mit dem anderen Wirkstoff / den anderen Wirkstoffen fortgesetzt werden. 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie oder andere Krebstherapie im Frühstadium des NSCLC ▪ Therapie mit anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und anti-CTLA-4 Antikörpern oder anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren <p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Nivolumab bei infusionsbedingten Reaktionen (ab Zyklus 2): Diphenhydramin oder Äquivalent und / oder Paracetamol ▪ für Cisplatin: intravenöse Hydrierung, Mannitol (nach der Infusion) ▪ für Pemetrexed: orale Kortikosteroide, orale Folsäure, Vitamin B12, i. m. ▪ für Paclitaxel: Kortikosteroide, oral oder i. v., Diphenhydramin (oder Äquivalent) und H2-Blocker, oral oder i. v. ▪ für Docetaxel: Kortikosteroide (Dexamethason oder Äquivalent) ▪ antiemetische Therapie nach lokalen Leitlinien (Dexamethason oder Äquivalent und ein 5-HT3-Rezeptor-Antagonist) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva und immunsuppressive Dosen von systemischen Kortikosteroiden ▪ andere Krebstherapien (z. B. andere Chemotherapien, Hormontherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie) ▪ bei Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinorelbin: starke CYP3A4-Inhibitoren / -Induktoren ▪ bei Chemotherapien mit Paclitaxel: starke CYP2C8- Inhibitoren / -Induktoren 	
<p>a. Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers. Für Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nicht geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.</p> <p>b. Eine Dosisreduktion der einzelnen Wirkstoffe der Kombinationstherapie war unabhängig voneinander gemäß lokalen Leitlinien möglich. Nach erfolgter Dosisreduktion durfte die Dosis dieses Wirkstoffes nicht re-eskaliert werden, sondern wurde bis Therapieende beibehalten.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die vorzeitig ihre Therapie abgebrochen haben, durften keine nachfolgende neoadjuvante Behandlung erhalten und mussten innerhalb des vorgesehenen Zeitfensters operiert werden.</p>		
<p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % identifiziert werden. Dabei ist für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patienten müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungs-management.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit einem anfänglichen ECOG Performance Status ≥ 2 , Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patienten mit einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, Patienten mit systemischer Immunsuppression, Patienten mit einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung, die bereits zuvor eine Krebstherapie für die resezierbare Erkrankung erhalten haben, Patienten mit NSCLC mit bekannten Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR-)Mutationen oder Anaplastic Lymphoma Kinase-(ALK-) Translokationen, Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 W, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 W, Abschnitt 3.3) ..	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 W, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 W (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [1]. Demnach ist Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Nivolumab [1] als Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), 7. Auflage [2].

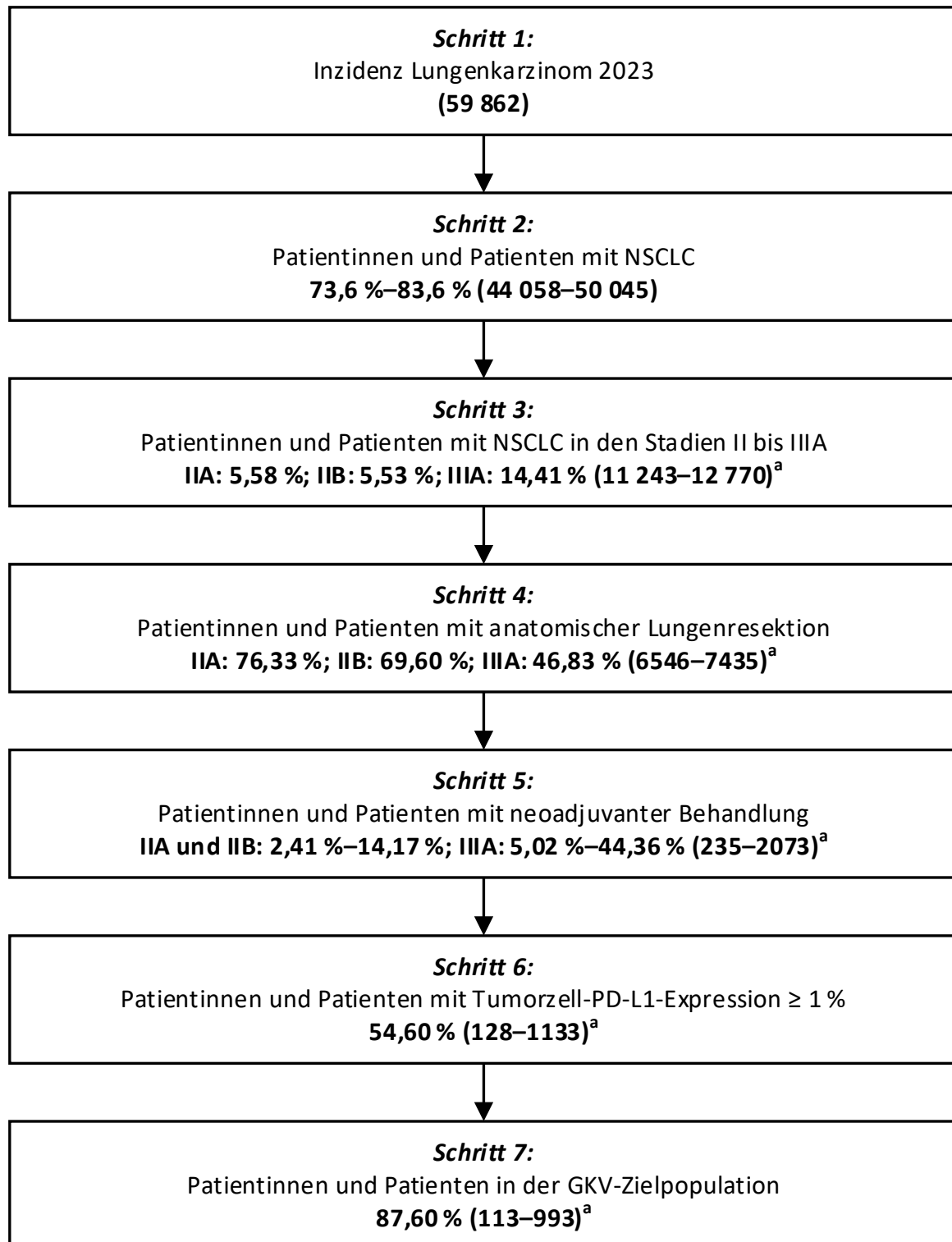
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellen die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Population mit hohem ungedecktem Behandlungsbedarf dar, der insbesondere in einer erhöhten Chance auf Heilung bzw. einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen besteht.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Summe auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2023

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2023 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür schätzt er zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten für das Jahr 2023. Für die Männer geht der pU von einer konstanten Inzidenzrate von 84,1 Neuerkrankungen pro 100 000 Männer aus, die er dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland entnimmt (dort als Prognose für das Jahr 2022 angegeben) [3]. Für die Frauen entnimmt der pU einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI die rohen Inzidenzraten der Jahre 2016 bis 2019 [4] sowie die prognostizierte Inzidenzrate für das Jahr 2022, die er ebenfalls dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ entnimmt [3]. Mittels linearer Regression schätzt der pU für das Jahr 2023 eine rohe Inzidenzrate von 60,3 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen. Die Inzidenzraten überträgt er auf die Ergebnisse der 1. mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2020), Variante „moderater Wanderungssaldo“ [5]. Auf diese Weise schätzt er insgesamt eine Anzahl von 59 862 Patientinnen und Patienten (25 387 Frauen und 34 475 Männer), die im Jahr 2023 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 058 bis 50 045 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA

Für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA setzt der pU Anteilswerte in Höhe von 5,58 % für das Stadium IIA, 5,53 % für das Stadium IIB und 14,41 % für das Stadium IIIA an (insgesamt 25,52 %). Hierfür zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2018 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2016 aus 46 Lungenkrebszentren enthält [7]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs; n = 18 483). Der pU begründet die Auswahl dieses spezifischen Berichtsjahres damit, dass im Kennzahlenjahr 2016 die Krankheitsstadien letztmalig gemäß der 7. Auflage der IASLC klassifiziert wurden. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ergibt sich anhand der Angaben des pU insgesamt eine Anzahl von 11 243 bis 12 770 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Der pU grenzt die Patientenpopulation auf diejenigen ein, die eine anatomische Lungenresektion erhalten. Hierfür entnimmt er dem bereits beschriebenen Jahresbericht der DKG jeweils den Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion an allen Primärfällen mit Lungenkarzinom in den Stadien IIA (76,33 %), IIB (69,60 %) und IIIA (46,83 %) [7]. Insgesamt ergibt sich anhand der Angaben des pU eine Anzahl von 6546 bis 7435 Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Behandlung

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten, setzt der pU eine Spanne von 2,41 % bis 14,17 % für die Stadien IIA und IIB bzw. eine Spanne von 5,02 % bis 44,36 % für das Stadium IIIA an. Für die Untergrenzen zieht er jeweils eine Analyse der nationalen Krebsdatenbank der USA der Jahre 2006 bis 2012 zu Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II und III mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie oder ausschließlich operativer Behandlung heran [8]. Gemäß der Analyse erhielten jeweils 562 von 23 334 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Stadium II (entspricht 2,41 %) und 592 von 11 800 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Stadium III (entspricht 5,02 %) eine neoadjuvante Chemotherapie. Für die Obergrenzen verweist er auf eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2022, in die multizentrische Beobachtungsstudien mit mehr als 50 Patientinnen bzw. Patienten mit resezierbarem NSCLC in den Stadien I bis III aus Nordamerika, Europa und Asien ab dem Jahr 2000 eingeschlossen wurden [9]. Laut einer eingeschlossenen US-amerikanischen Studie mit einem Erhebungszeitraum von 2003 bis 2009 erhielten 766 von 5407 Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in Stadium II eine neoadjuvante Chemotherapie bzw. Strahlenchemotherapie (entspricht 14,17 %). Einer eingeschlossenen kanadischen Studie zufolge erhielten von 133 zwischen 2005 und 2012 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in Stadium III 59 eine neoadjuvante Chemotherapie bzw. Strahlenchemotherapie (entspricht 44,36 %). Zur Plausibilisierung verweist der pU zusätzlich auf Ergebnisse des deutschen CRISP-Registers, die innerhalb seiner angegebenen Spannen liegen: In einer Auswertung des Registers zu Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II und III (gemäß 8. Auflage der Klassifikation nach IASLC) wurden seit August 2018 bis zu dem für die Analyse relevanten Datenschnitt (30.06.2021) insgesamt 470 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA eingeschlossen [10]. Bezogen auf Fälle mit durchgeführter Resektion, lassen sich auf Basis der Analyse Anteilswerte in Höhe von 2,8 % für das Stadium II bzw. 16,4 % für das Stadium IIIA für diejenigen Patientinnen und Patienten ermitteln, die vor der Resektion eine systemische Therapie erhalten haben.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 ergibt sich anhand der Angaben des pU insgesamt eine Anzahl von 235 bis 2073 Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % setzt der pU mit Verweis auf die Zulassungsstudie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (CA209-816) einen Anteilswert in Höhe von 54,60 % an. Von 474 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Angaben zur PD-L1-Expression wiesen 259 eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % auf [11]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 ergibt sich anhand der Angaben des pU eine Anzahl von 128 bis 1133 Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,60 % [12,13] ergibt sich anhand der Angaben des pU eine Anzahl von 113 bis 993 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, 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 Therapie infrage kommt (siehe Bewertung zu Schritt 5). Dieser Aspekt sowie weitere relevante Aspekte werden nachfolgend näher erläutert:

Zu den Schritten 3 und 4: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA sowie Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Wie der pU ebenfalls anmerkt ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [7] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit neoadjuvante Therapie

Der pU grenzt in diesem Schritt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, die in verschiedenen Beobachtungsstudien eine neoadjuvante Therapie erhielten. Nivolumab ist neu für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Die neoadjuvante Therapie stellt gemäß Leitlinien eine Alternative zur adjuvanten Chemotherapie in den Stadien II und III dar [14,15]. Daher führt die vom pU vorgenommene Orientierung am bisherigen Versorgungskontext zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation. Im Sinne einer Maximalschätzung könnten alle Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien II und IIIA mit resezierbarer Erkrankung aus dem vorherigen Schritt herangezogen werden.

Zudem ist bei den verwendeten Quellen zu beachten, dass es sich um Beobachtungsdaten aus den USA bzw. Kanada handelt, die vor über 10 Jahren erhoben wurden und somit nicht den aktuellen deutschen Versorgungskontext darstellen. In beiden herangezogenen Analysen wird beispielsweise explizit erwähnt, dass zum Zeitpunkt der Publikation für das NSCLC in den Stadien II und IIIA eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Resektion empfohlen wurde [8,9].

Des Weiteren unterscheiden sich die Quellen hinsichtlich der Einschlusskriterien, wodurch sich – zumindest teilweise – die stark abweichenden Ergebnisse erklären lassen: Bei der Analyse der nationalen Krebsdatenbank der USA [8] wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einer Strahlentherapie explizit ausgeschlossen und die neoadjuvante Behandlung bezieht sich daher ausschließlich auf eine Chemotherapie ohne simultane Strahlentherapie. Dahingegen waren bei den herangezogenen Studien aus der systematischen Übersichtsarbeit [9] explizit auch Patientinnen und Patienten enthalten, die eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie erhielten. Hinsichtlich des Anteilswertes für die Obergrenze in Stadium III (44,36 %) stellen Fälle mit neoadjuvanter Strahlentherapie eine deutliche Mehrheit dar (53 Fälle mit neoadjuvanter Strahlentherapie vs. 6 Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie) [9].

Insgesamt führt das Vorgehen in diesem Schritt aufgrund der genannten Aspekte zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU liefert Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Teilpopulationen. Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 (siehe dort Schritt 1) beschriebenen Vorgehens prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs bis zum Jahr 2028. Für das Jahr 2028 schätzt der pU eine Anzahl von 27 898 Frauen und 34 268 Männern, die neu am Lungenkarzinom erkranken. Analog zur Schätzung der Inzidenz geht der pU von gleichbleibenden Raten für die 5-Jahres-Prävalenz bei Männern und einem Anstieg der Rate der 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen aus. Für das Jahr 2028 schätzt er eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 48 459 Frauen und 53 744 Männern mit Lungenkarzinom.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Behandlung	113–993	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich für die Bewertung ist, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die im bisherigen Versorgungskontext eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist um diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab infrage kommt.
a. Summe auf Basis der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 W, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 W (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) macht der pU in Modul 3 W Angaben für die platinbasierte Chemotherapie zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed oder Etoposid. Die vom pU angegebene Spanne zu den Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Kombinationstherapie basiert in der Untergrenze auf Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin und in der Obergrenze auf Nivolumab in Kombination mit Carboplatin und Docetaxel. Auf diese Kombinationen bezieht sich auch die nachfolgende Darstellung und Bewertung.

Für die neoadjuvante systemische Chemotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU in Modul 3 W Angaben zu den gleichen platinbasierten Chemotherapien wie für die zu bewertende Kombinationstherapie. Für die simultane Strahlenchemotherapie macht der pU in Modul 3 W für die Chemotherapie Angaben zu den Kosten von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Etoposid oder Pemetrexed bzw. zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed. Nachfolgend werden nur die Angaben zu denjenigen Kombinationstherapien kommentiert, die Bestandteil der oben benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Paclitaxel).

Der pU gibt an, dass die von ihm verwendeten Behandlungsprotokolle zunächst über die jeweiligen Fachinformationen der zugelassenen Arzneimittel abgebildet werden. Für

Therapieregime, welche nicht oder nicht ausreichend basierend auf den Fachinformationen abgebildet werden konnten, wurden dem pU zufolge die deutschen Leitlinien herangezogen (S3-Leitlinie und Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO] inklusive Therapieprotokolle bzw. die in den Leitlinien referenzierten Quellen) [14-16]. Falls aus den deutschen Leitlinien für bestimmte Therapieregime keine eindeutigen Empfehlungen hervorgingen, wurde in einem weiteren Schritt auch die Leitlinie des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network betrachtet [17]. Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Behandlungsprotokolle mit den Empfehlungen der Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für die jeweilige Therapie im relevanten Anwendungsgebiet kein empfohlenes Behandlungsprotokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in den deutschen Leitlinien [14-16].

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie für die platinbasierte Chemotherapie allein im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne Strahlentherapie) setzt der pU unter Verweis auf die Fachinformation von Nivolumab [1] und die deutschen Leitlinien [14-16] eine Behandlungsdauer von 3 Zyklen zu je 3 Wochen an. Dies ist für die zu bewertende Kombinationstherapie anhand der Fachinformation von Nivolumab nachvollziehbar. Für die platinbasierte Chemotherapie allein lassen sich den Leitlinien (bzw. Therapieprotokollen) auch abweichende Angaben entnehmen: So wird in der Quelle der DGHO angegeben, dass in der Regel 4 Zyklen der Induktionschemotherapie appliziert werden [14].

Für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Teil der simultanen Strahlenchemotherapie setzt der pU 2 Behandlungszyklen zu je 4 Wochen an. Je Zyklus veranschlagt er 1-mal Cisplatin und 3-mal Vinorelbin, sodass für die Chemotherapie im Rahmen der simultanen Strahlenchemotherapie eine Anzahl von 2 Behandlungen mit Cisplatin und 6 Behandlungen mit Vinorelbin pro Jahr vom pU angesetzt wird. Diese Angaben beruhen auf Therapieprotokollen der DGHO [16], die sich jedoch dort auf die definitive Strahlentherapie beziehen, sodass die Übertragbarkeit auf die im aktuellen Verfahren zu betrachtende Behandlungssituation (neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC) unsicher ist und der Behandlungsmodus abweichen kann.

Für die Strahlentherapie geht der pU anhand der S3-Leitlinie [15] bzw. einer dort zitierten klinischen Studie von Rusch et al. (2007) [18] zur Induktionsstrahlenchemotherapie bei Pancoast-Tumoren von einer Gesamtdosis von 45 Gy, fraktioniert in 1,8 Gy pro Bestrahlung aus. Anhand der Angaben zur Gesamtdosis und der Einzeldosis errechnet er eine Anzahl von 25 Behandlungstagen über einen Zeitraum von 5 Wochen. Dies ist auf Basis der Publikation von Rusch et al. nachvollziehbar. Neben der konventionellen Fraktionierung wird in der

Leitlinie auch die Option einer hyperfraktionierten akzelerierten Bestrahlung genannt (2-mal täglich 1,5 Gy bis 45 Gy insgesamt) [15]. Gemäß DGHO wird die Strahlentherapie mit 40 bis 50 Gy konventionell dosiert oder hyperfraktioniert akzeleriert durchgeführt [14]. Bei hyperfraktioniert akzelerierter Bestrahlung würde sich für die Strahlentherapie eine geringere Anzahl an Behandlungstagen ergeben.

Dem pU zufolge wird die simultane Strahlenchemotherapie sowohl ambulant als auch (teilweise) stationär durchgeführt. Dazu bildet er für die Kostenberechnung eine Spanne. Für die minimalen Kosten geht der pU von einer durchgängig ambulanten Behandlung aus. Für die maximalen Kosten geht er davon aus, dass die simultane Strahlenchemotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils stationär über 5 Tage im Krankenhaus durchgeführt wird. Er begründet dieses Szenario damit, dass bei manchen Zytostatika eine intensivere Überwachung notwendig sei oder es sich um eine belastendere Therapie handelt, die daher zu bestimmten Zeiten im Verlauf der simultanen Strahlenchemotherapie stationär durchgeführt wird und verweist hierzu auf Informationen der Charité (Berlin) sowie der Uniklinik Würzburg [19,20]. Für die maximalen Kosten geht der pU davon aus, dass Vinorelbin an lediglich 3 Behandlungstagen ambulant verabreicht wird, während die Behandlung mit Cisplatin ausschließlich während der stationären Aufenthalte erfolgt. Dies ist für Cisplatin nachvollziehbar. Für Vinorelbin wäre anhand des vom pU angenommenen Behandlungsschemas (3 Behandlungen je 4 Wochen über 2 Zyklen) von einer Anzahl von 4 ambulant erfolgenden Behandlungen mit Vinorelbin auszugehen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nivolumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,90 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 [21]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [22]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 cm. Dies entspricht gemäß der DuBois-Formel einer KOF von 1,91 m². Dies führt bei Carboplatin und Paclitaxel jeweils für die Obergrenze zu einem höheren Verbrauch.

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die platinbasierte Chemotherapie (sowohl in Kombination mit Nivolumab als auch allein im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [ohne Strahlentherapie]) lassen sich für die neoadjuvante Therapie des NSCLC nur teilweise anhand der vom pU mitgelieferten Quellen nachvollziehen:

Für Cisplatin setzt der pU in Abhängigkeit des Kombinationspartners einen Verbrauch pro Gabe zwischen 75 mg/m² KOF und 100 mg/m² KOF an und verweist dafür auf die jeweiligen Fachinformationen [23-25] sowie auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Nivolumab aus dem Jahr 2021 [26]. Der angegebene Verbrauch lässt sich anhand der Quellen nachvollziehen, jedoch beziehen sich diese jeweils auf das (lokal) fortgeschrittene bzw. metastasierte NSCLC. Einer weiteren Fachinformation für Cisplatin [27] ist lediglich eine übliche Dosis von 60 bis 100 mg/m² KOF 1-mal alle 3 bis 4 Wochen zu entnehmen sowie eine Dosis von 80 mg/m² KOF in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. Auch den Leitlinien sind nur teilweise Empfehlungen für die vom pU benannten Dosierungen im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie zu entnehmen [14-16]. In der Zulassungsstudie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (CA209-816) wurde für Cisplatin eine Dosierung von 75 mg/m² KOF festgelegt. Insgesamt bewegen sich die Verbrauchsangaben des pU zu Cisplatin in einem plausiblen Rahmen, können jedoch je nach Therapieregime auch abweichen.

Für Carboplatin setzt der pU mit Verweis auf die S3-Leitlinie [15] bzw. einer dort zitierten Metaanalyse der NSCLC Meta-analysis Collaborative Group zur neoadjuvanten Chemotherapie beim NSCLC aus dem Jahr 2014 [28] einen Verbrauch von einer Area under the Curve (AUC) 5 bis 6 an. Dies entspricht auch der in der Zulassungsstudie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (CA209-816) angewendeten Dosierung. In der Metaanalyse wurden je 3 Studien eingeschlossen, in denen Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 bzw. AUC 6 verabreicht wurde. Zudem wird in der Metaanalyse 1 Studie eingeschlossen, in der die Dosierung AUC 7 verwendet wurde [28]. Eine Empfehlung für Carboplatin in der Dosierung AUC 7 findet sich jedoch weder in der S3-Leitlinie [15] noch in den Therapieprotokollen der DGHO [16], sodass die Dosisspanne des pU für Carboplatin plausibel scheint. Laut pU entspricht eine Dosierung von AUC 5 einem Verbrauch von 416,67 mg/m² KOF und eine Dosierung von AUC 6 einem Verbrauch von 500 mg/m² KOF. Diese Dosierungen verwendet er auch für seine weitere Berechnung. Es ist darauf hinzuweisen, dass wie in den vom pU angeführten Verweisen auf frühere Verfahren [26,29-33], bei einer Dosisempfehlung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6 mit einer Dosierung von 500 mg/m² KOF gerechnet wurde. Jedoch kann sich bei Veranschlagung der Dosierungsempfehlung der AUC und Berechnung anhand der Calvert-Formel eine abweichende Dosierung ergeben (siehe z. B [34]).

Für den Verbrauch der weiteren Kombinationspartner im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie (entweder in Kombination mit Nivolumab bzw. allein im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [ohne Strahlentherapie]) verweist der pU auf die jeweiligen Fachinformationen [23,25,35], denen jedoch keine Dosierungsempfehlung für die neoadjuvante Therapie des NSCLC zu entnehmen ist. Die vom pU veranschlagten Dosierungen entsprechen jedoch dem in der Zulassungsstudie zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (CA209-816) veranschlagten Schema. Für Vinorelbin lässt sich einer

weiteren Fachinformation u. a. für die adjuvante Behandlung des NSCLC bei Kombination mit anderen Zytostatika eine übliche Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF entnehmen [36]. Dies entspricht auch der vom pU angesetzten Dosierung. Für Paclitaxel lässt sich ebenfalls in einer weiteren Fachinformation eine Dosierung von 175 mg/m² KOF [27] entnehmen, die der unteren Grenze der vom pU angesetzten Dosisspanne (175 bis 200 mg/m² KOF) entspricht.

Für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Teil der simultanen Strahlenchemotherapie verweist der pU für den Verbrauch auf die Therapieprotokolle der DGHO [16]. Wie in Abschnitt II 2.1 finden sich die Angaben des pU in der Quelle als Variante zur definitiven Strahlenchemotherapie, sodass die Übertragbarkeit auf die neoadjuvante Therapiesituation unsicher ist und der Verbrauch je Gabe abweichen kann.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

Es lassen sich für Paclitaxel und Carboplatin teilweise zweckmäßigere Stückelungen mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen realisieren, die jedoch unwirtschaftlicher sind als die vom pU veranschlagten Stückelungen.

Der pU setzt für die Strahlentherapie 1-mal pro Behandlungsfall die Ziffern 25211, 25215 und 25342 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an (Stand: 2. Quartal 2023). Zudem setzt er die EBM-Ziffer 25321 je ambulant durchgeführter Bestrahlungssitzung an. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings bleiben beispielsweise Kosten für die notwendige Bildgebung für die Bestrahlungsplanung unberücksichtigt.

Zur Kostenbestimmung der stationären Aufenthalte im Rahmen der vom pU vorgenommenen maximalen Kostenschätzung für die Strahlenchemotherapie identifiziert er die diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) E08C (Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane ohne operativen Eingriff od. Beatmung > 24 Stunden, mehr als ein Belegungstag, Bestrahlungen an mindestens 5 Tagen oder mindestens 10 Bestrahlungen od. zerebrale, stereotaktische Bestrahlung). Der pU entnimmt die Bewertungsrelation für die DRG E08C sowie die Bewertungsrelation pro Tag für den Pflegeerlös anhand des Fallpauschalen- und Pflegeerlöskatalog 2023 [37]. Mittels des Bundesbasisfallwertes 2023 [38] und dem Pflegeentgeltwert 2023 [39] berechnet er Kosten in Höhe von insgesamt 7191,55 € je stationärem Aufenthalt. Dies ist – ausgehend von den Annahmen des pU zum Behandlungsschema – nachvollziehbar.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %), für die forcierte Diurese mit Mannitol sowie für die tonschwellenaudiometrische Untersuchung. Für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol berücksichtigt der pU keinen packungsbezogenen Verwurf, der jedoch aufgrund der auf 3 bzw. 2 Zyklen begrenzten platinbasierten Chemotherapie zu berücksichtigen wäre. Darüber hinaus beziffert der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformation eines weiteren Präparats für Cisplatin [40], auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [41] sowie auf einen Beschluss des G-BA zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant aus dem Jahr 2017 [42,43]. Da sich die Kosten der Antiemese bei Cisplatin dem pU zufolge im Laufe der letzten Jahre nur geringfügig geändert haben, zieht er die Kostenspanne je Leistung aus einem früheren Verfahren heran [44]. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass eines der Präparate für Granisetron im Vergleich zum vom pU herangezogenen Verfahren mittlerweile außer Vertrieb ist.

Für Docetaxel setzt der pU zusätzliche Kosten für eine Begleitmedikation mit Dexamethason und einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor an. Gemäß Fachinformation [35] handelt es sich hierbei jedoch nicht um regelhaft notwendige zusätzliche GKV-Leistungen, sondern um eine optionale Begleitmedikation.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation. Der pU berücksichtigt keinen packungsbezogenen Verwurf, der jedoch aufgrund der von ihm auf 3 Zyklen begrenzten Behandlungsdauer bei der Auswahl des wirtschaftlichsten Präparats zu berücksichtigen wäre. Zudem ist für Dexamethason kein Herstellerrabatt zu veranschlagen, da es sich um ein Präparat mit Solitärstatus handelt.

Für alle Wirkstoffe können gemäß Fachinformationen [1,23-25,45] zusätzliche EBM-Ziffern angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder für die Infusionstherapie.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [46,47].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 15 278,01 € bis 19 366,95 € pro Patientin bzw. Patient, die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Nivolumab + Cisplatin + Vinorelbin bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Nivolumab+ Carboplatin + Docetaxel ergeben. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind für beide Therapieregime grundsätzlich plausibel. Höhere Arzneimittelkosten entstehen beispielsweise bei einer Kombinationstherapie mit Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Für Docetaxel setzt der pU insgesamt zu hohe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da der pU Kosten für eine Begleitmedikation berücksichtigt, die laut Fachinformation nicht zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt II 2.4). Für die anderen Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie oder Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagten Behandlungsschemata plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie oder Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Simultane Strahlenchemotherapie

Die Jahrestherapiekosten für die ambulante Strahlentherapie liegen trotz teilweise unberücksichtigter EBM-Ziffern (siehe Abschnitt II 2.3) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die veranschlagten stationären Kosten (Maximalansatz) sind unter der Annahme von 2 stationären Aufenthalten zu je 5 Tagen nachvollziehbar. Die Jahrestherapiekosten für die Chemotherapie (Cisplatin + Vinorelbin) beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema bei durchgängig ambulanter Behandlung (Minimalansatz) plausibel und bei teilweise stationärer Behandlung (Maximalansatz) aufgrund der zu geringen Anzahl an Behandlungstagen mit Vinorelbin unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.1). Insgesamt liegen die Therapiekosten für die

simultane Strahlenchemotherapie für das vom pU angenommene Behandlungsschema dennoch in einer plausiblen Größenordnung. Bei alternativen Behandlungsschemata entstehen abweichende Kosten. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Es können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie oder Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapie-kosten ^a in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Behandlung	13 755,93 ^c – 15 451,59 ^d	322,08 ^c –3015,36 ^d	900,00 ^d – 1200,00 ^c	15 278,01 ^c – 19 366,95 ^d	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU angenommenen Therapieregime in der Unter- und Obergrenze grundsätzlich plausibel. Höhere Arzneimittelkosten entstehen beispielsweise bei einer Kombinationstherapie mit Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Für Docetaxel setzt der pU insgesamt zu hohe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für die anderen Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapie-kosten ^a in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion						
neoadjuvante systemische Chemotherapie	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Behandlung					
Cisplatin + Vinorelbin		1163,85–1461,12	322,08–386,85	900,00	2385,93–2747,97	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagten Behandlungsschemata plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.
Cisplatin + Paclitaxel ^e		3229,50–3523,05	364,50–429,27	600,00	4194,00–4552,32	
Strahlentherapie + Cisplatin + Vinorelbin		4501,86 ^f –17 111,76 ^g	0 ^g –214,72 ^f	300,00 ^g –800,00 ^f	5516,58 ^f –17 411,76 ^g	Insgesamt liegen die angegebenen Therapiekosten für die simultane Strahlenchemotherapie für das vom pU angenommene Behandlungsschema in einer plausiblen Größenordnung. Bei alternativen Behandlungsschemata entstehen abweichende Kosten. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Es können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Therapiekosten ^a in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapiekosten in € ^b	Kommentar
<p>a. Arzneimittelkosten bzw. Kosten für Strahlentherapie b. Angaben des pU c. mit Cisplatin + Vinorelbin als platinbasierte Chemotherapie d. mit Carboplatin + Docetaxel als platinbasierte Chemotherapie e. nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium f. Annahme des pU einer durchgängig ambulanten Behandlung (Minimalansatz) g. Annahme des pU einer teilweise stationären Behandlung (Maximalansatz; jeweils 5 Tage stationärer Aufenthalt zu Beginn und gegen Ende der simultanen Strahlenchemotherapie)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; pU: pharmazeutisches Unternehmen</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie derzeit nicht möglich sei. Als mögliche Faktoren, die den Versorgungsanteil beeinflussen nennt er u. a. Patienten- und Arztpräferenzen, den Versorgungskontext sowie Kontraindikationen. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Nivolumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: www.fachinfo.de.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-11042017T094315/@@guideline/html/index.html#ID0EDKAE>.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2004-2019; Datenstand: 13.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>.
5. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf?blob=publicationFile>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.

7. Deutsche K. Kennzahlenauswertung 2018; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016; Stand 20.04.2018 [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20alt/lz_jahresbericht-2018-A1_180420.pdf&cid=51682.
8. MacLean M, Luo X, Wang S et al. Outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in stage 2 and 3 non-small cell lung cancer; an analysis of the National Cancer Database. *Oncotarget* 2018; 9(36): 24470-24479. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25327>.
9. Waser N, Vo L, McKenna M et al. Real-world treatment patterns in resectable (stages I-III) non-small-cell lung cancer: a systematic literature review (incl. suppl.). *Future Oncol* 2022; 18(12): 1519-1530. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2021-1417>.
10. A. I. O. Studien. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim analysis 2021; Database cut: 30.06.2021; Data on file [unveröffentlicht]. 2021.
11. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA209816 randomized, open-label, phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy in early stage NSCLC (CHECKMATE 816: checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 816); Report date: 16.12.2021 [unveröffentlicht]. 2021.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2022; Ergebnisse der GKV-Statistik KM1; Stand: 03.01.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.
13. Destatis. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022; Stand: 21.12.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2022.html>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>.

15. Leitlinienprogramm Onkologie der. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 2.2 – Juli 2023; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumortherapie; Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: April 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-medikamentoesse-tumortherapie/@@guideline/html/index.html>.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer; Version 3.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
18. 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 2007; 25(3): 313-318. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2826>.
19. Charité Universitätsmedizin Berlin. Therapieablauf in der Klinik für Radioonkologie [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://radioonkologie.charite.de/fuer_patienten/therapieablauf/.
20. Uniklinikum Würzburg. Kombinierte Radiochemotherapie [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://www.ukw.de/strahlentherapie/schwerpunkte/teletherapie-bestrahlung-von-aussen/kombinierte-radiochemotherapie/>.
21. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
23. Hikma Farmacêutica SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de>.

24. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac; Stand: Januar 2014 [unveröffentlicht]. 2014.
25. Pharma Resources. Fachinformation Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) vom 3. Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.
27. PharmaCept. PlatiCept 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
28. 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; 383(9928): 1561-1571. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
35. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de>.
36. Bendalis. Bendarelbin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
37. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. aG-DRG-Version 2023 und Pflegeerlöskatalog 2023 nebst Anlagen, Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.

38. Gkv-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung DK. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023. 2023.
39. Reimbursement Institute. Pflegeentgelt [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://reimbursement.institute/glossar/pflegeentgelt/>.
40. Hikma Farmacêutica SA. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de>.
41. Leitlinienprogramm Onkologie. S 3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 1.3 - Februar 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 02.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OLI_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rolapitant vom 17. November 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rolapitant vom 17. November 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf.
44. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO) Modul 3K; Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; Stand: 02.12.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4274/2020-12-02_Modul3K_Nivolumab.pdf.
45. Onkavis. Fachinformation Carboplat onkavis 10 mg/ml Infusionslösung; Stand: Januar 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: www.fachinfo.de.
46. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

47. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).