



Zusammenfassende Dokumentation

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

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante
Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	29
4.	Verfahrensablauf	29
5.	Beschluss	32
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	46
B.	Bewertungsverfahren	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung	47
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	56
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	56

5.2	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie.....	106
5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH	125
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	131
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	140
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	148
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	162
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	170
D.	Anlagen.....	174
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	174
2.	Information des BfArM zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten	194
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	197

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juni 2023 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Juli 2023, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen

Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab keine weiteren Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

Darüber hinaus wird für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC in den Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie einhellig auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. In der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und der Fachgesellschaften wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen werden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt

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

medizinischen Fachgesellschaften zur vorliegenden Nutzenbewertung dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird.

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

In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

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

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

Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{1,2,3}, der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie gelten die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Daher ist es sachgerecht den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbinund
 - 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.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-0070L. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022;40(12):1356-1384.

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

aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Die Bestimmung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte unter der Annahme, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sowie Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel, jeweils für die neoadjuvante systemische Chemotherapie, und Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für die simultane Strahlenchemotherapie um Anwendungen handelt, die von der Zulassung für die jeweiligen Wirkstoffe umfasst seien. Diese Annahme basierte auf einer Auslegung der entsprechenden Fachinformationen zu den Wirkstoffen, wobei in den Fachinformationen eine Zulassung konkret für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht angegeben war.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss wurde vom G-BA bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde, dem BfArM, eine Auskunft zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC angefragt. Diesbezüglich wurde vom BfArM mitgeteilt, dass bislang keine Arzneimittel für diese Indikation zugelassen sind, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.⁴

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

⁴ BfArM. Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC. Antwortschreiben vom 19.01.2024.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt.

CheckMate 816 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. 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)), eingeschlossen.

Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem 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 pharmazeutischen Unternehmer 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) 358 Patientinnen und Patienten zufällig den beiden Behandlungsarmen Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. platinbasierte Chemotherapie zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorzell-PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1 % inkl. nicht quantifizierbar), Krankheitsstadium zu Studienbeginn (IB/II vs. IIIA) und Geschlecht (männlich vs. weiblich).

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier die Daten einer Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % (PD-L1-positive Population) vor. Diese Teilpopulation umfasst in beiden Armen jeweils 89 Patientinnen und Patienten.

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 bzw. der Prüferarzt 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 überarbeitetem Protokoll 03 vom 21.09.2018 eingeführt und die Auswahl bedurfte keiner zusätzlichen Begründung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt. 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 Behandlung erfolgte in der Studie CheckMate 816 bis zu 3 Zyklen je 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferärztin bzw. 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 bzw. des Prüferarztes. Mögliche adjuvante Therapieregime entsprachen den Chemotherapieoptionen der neoadjuvanten Behandlung im Vergleichsarm

Die Studie wird in 111 Studienzentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im März 2017 und ist derzeit noch laufend.

Primäre Endpunkte der Studie CheckMate 816 sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts mit Datenbankschluss am 14.10.2022 zugrunde gelegt.

Limitationen der Studie CheckMate 816

Keine randomisierte Zuteilung der Chemotherapie-Komponenten

In der Studie CheckMate 816 erfolgte die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) durch die Prüferärztin / den Prüferarzt vor der Randomisierung. Die Auswahl der weiteren Chemotherapie-Komponente (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) durch die Prüferärztin / den Prüferarzt erfolgte jedoch erst nach Randomisierung. Somit konnte in der Studie keine randomisierte Zuteilung der Studienmedikation in Gänze erzielt werden. Zudem standen nur für den Vergleichsarm die Optionen Cisplatin + Vinorelbin sowie Cisplatin + Docetaxel zusätzlich zur Auswahl. Infolgedessen können auch keine validen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um potentiell unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der weiteren Chemotherapie-Komponente untersuchen zu können.

Größe der Studienpopulation

Die vorliegende Teilpopulation (PD-L1-positive Population) umfasst 178 Patientinnen und Patienten mit jeweils 89 Patientinnen und Patienten aus den 2 Studienarmen. Angesichts eines heterogenen Patientenkollektivs und der unterschiedlichen Optionen für individuelle Therapieentscheidungen steht dem eine relative kleine Studien- bzw. Teilpopulation gegenüber. Diesbezüglich wurde auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften das relativ kleine untersuchte Patientenkollektiv angemerkt.

Anteil der Immuncheckpoint-Inhibitoren an den Folgetherapien

Eine systemische Folgetherapie erhielten im Beobachtungszeitraum der Studie im Interventionsarm 18 (20,2 %) und im Kontrollarm 36 (40,4 %) der Patientinnen und Patienten. Als systemische Folgetherapie kamen hauptsächlich Immuntherapien, zielgerichtete Therapien und Chemotherapien zur Anwendung. Diesbezüglich ist ein relativ geringer Anteil an Immuncheckpoint-Inhibitoren auffällig. Im Interventionsarm erhielten 3 und im Kontrollarm 21 Patientinnen und Patienten in der Folge einen Immuncheckpoint-Inhibitor, was einem Anteil von 16,7 % im Interventionsarm und 58,3 % im Kontrollarm in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie entspricht. Diesbezüglich wird

auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften angemerkt, dass die Rate der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit einer Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rezidiv relativ niedrig erscheint. Immuncheckpoint-Inhibitoren zählen zum Therapiestandard in der Behandlung des fortgeschritten/metastasierten NSCLC.

RO-Resektionsrate

Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier lag der Anteil der durchgeführten Operationen im Interventionsarm bei 84,3 % und im Kontrollarm bei 74,2 %. Der Anteil der erfolgreichen Operationen (R0-Resektion) betrug im Interventionsarm 76,4 % und im Kontrollarm 60,7 %. Vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes, das auf ein resezierbares nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom abstellt, erscheinen diese Raten an R0-Resektionen relativ niedrig. Diesbezüglich wird auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften angemerkt, dass die Ergebnisse der Operation (R0-Rate) niedriger als in der deutschen Versorgung sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

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

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie CheckMate 816 näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen.

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

Der Endpunkt EFS war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CheckMate 816 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt, Progression oder Rezidiv nach Operation (basierend auf einer verblindeten unabhängigen und zentralen Bewertung [BICR] oder Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Operationalisierung des Endpunktes EFS in einem eigens a priori für die frühe Nutzenbewertung erstellten SAP (AMNOG-SAP) vorgelegt. Dementsprechend war der Endpunkt EFS operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt
- gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)
- Rezidiv nach geglückter R0-Resektion
- Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation
- Tod jeglicher Ursache

Eine Progression der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn eine Operation noch stattfinden konnte.

Bezüglich der Endpunktkomponente „Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt“ ist festzustellen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im AMNOG-SAP zwar Beispiele für „jedes andere Ereignis“ wie Toxizität, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Ablehnung der Operation benannt werden. Angaben zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen wurden jedoch nicht vorgelegt, womit unklar bleibt, welche Ereignisse hier ggf. im Ermessen der Prüferin / des Prüfers eingegangen sind. Der Anteil der „anderen Ereignisse“ beläuft sich insgesamt auf 20 % aller EFS-Ereignisse aus.

Zur Endpunktkomponente „Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation“ ist ferner anzumerken, dass unklar ist, wie sichergestellt werden sollte, dass die Patientinnen und Patienten krankheitsfrei sind.

Unbenommen der genannten Unsicherheiten werden die Auswertungen entsprechend der Operationalisierung gemäß AMNOG-SAP als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor, welcher als deutlicher Vorteil gewertet wird.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie CheckMate 816 mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor, definiert als die Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer bezieht sich „dauerhaft“ auf alle weiteren Folgeerhebungen. Für Patientinnen und Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung keine Daten mehr vorlagen, wurde der Gesundheitszustand als dauerhaft verschlechtert gewertet und keine Zensierung vorgenommen.

Laut dem Studienprotokoll soll die Erhebung des Gesundheitszustands bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung erfolgen. Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer zur PD-L1-positiven Population für diesen Endpunkt liegen nicht vor. Daher ist unklar, ob es sachgerecht ist, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Zudem ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit „dauerhafter Verschlechterung“, für die nach der 1. Verschlechterung entweder keine Erhebung mehr erfolgt ist oder für die Folgeerhebungen fehlten, hoch (37,5 % [Interventionsarm] vs. 22,7 % [Vergleichsarm]). Bei diesen Patientinnen und Patienten liegt somit keine einzige Bestätigung der Verschlechterung vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Bewertung der immunvermittelten UE wird der vom pharmazeutischen Unternehmer als „select UEs“ bezeichnete Endpunkt der UEs von besonderem Interesse herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl an Kategorien und bevorzugten Begriffen (PTs), die zu den typischen immunvermittelten UE gehören, und bei denen die Behandlung der UE mit einer Immunsuppression (z. B. mit Kortikosteroiden) erforderlich sein konnte, aber nicht musste. Diese Operationalisierung wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen.

Für die immunvermittelten SUE und immunvermittelten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere spezifische UE

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Detail zeigen sich im Bereich der spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie liegen Daten aus der offenen, randomisierten Studie CheckMate 816 zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (Ereignisfreies Überleben, EFS) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, welcher als ein deutlicher Vorteil gewertet wird. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels

EQ-5D-VAS) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und zudem ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Effekte weisen auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen relevante Unsicherheiten, die zum einen durch einen relativ geringen Anteil von Standardtherapien in den Folgetherapien und zum anderen durch eine auffallend niedrigere Rate an erfolgreichen Operationen (R0-Resektionen) begründet sind.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase-III-Studie CheckMate 816.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft. Die Studie bzw. die vorliegende Teilpopulation weist eine relative kleine Größe angesichts eines heterogenen Patientenkollektivs und unterschiedlicher Optionen für individuelle Therapieentscheidungen auf. Dazu erfolgte keine randomisierte Zuteilung aller Komponenten der platinbasierten Chemotherapie, weshalb teilweise keine validen Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet.

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab in einem neuen Anwendungsgebiet. Das neue Anwendungsgebiet lautet:

„Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aus unterschiedlichen platinbasierten Chemotherapien und mit der Option

einer simultanen Strahlenchemotherapie für bestimmte Unterformen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) festgelegt.

Für die Nutzenbewertung wurden von dem pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt. Bei der Studie CheckMate 816 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patientinnen und Patienten vor der angestrebten Operation zur Resektion des Tumors mit neoadjuvanter Therapie (präoperativ) behandelt wurden. Dabei wurde Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Bewertung basiert auf einer Teilpopulation der Studie (Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$), die in beiden Studienarmen jeweils 89 Patientinnen und Patienten umfasst.

In den Studienergebnissen zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“. Zudem lässt sich ein Vorteil bei den Nebenwirkungen feststellen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Effekte weisen insgesamt auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die vorgelegten Patientenzahlen insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen ist. Dies resultiert daraus, 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.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und

weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

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

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

Die dargestellten Kombinationstherapien für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie entsprechen den in der Zulassungsstudie CheckMate 816 verwendeten Behandlungsregimen. Für die jeweilige Dosierung wird auf die Angaben der Fachinformation abgestellt.

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

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

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)⁶ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).⁷

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

Strahlentherapie

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
	oder			
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
	oder			
+ Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6

⁶ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 18.01.2024]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Cisplatin + Vinorelbin ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin + Gemcitabin ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Docetaxel ¹²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin + Pemetrexed ¹³				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Carboplatin + Vinorelbin				
Keine Angabe möglich				
Carboplatin + Paclitaxel ¹¹				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Gemcitabin ¹⁴				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Carboplatin + Docetaxel ¹¹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁵				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
simultane Strahlenchemotherapie				
Strahlentherapie ¹⁶	1-2 x täglich	3 - 5	5	15 - 25
Chemotherapie	Keine Angabe möglich			

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
	– 200 mg/m ² = 382 mg	– 382 mg	– 1 x 300 mg + 3 x 30 mg		– 3 x 300 mg + 9 x 30 mg
+ Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg –	1 x 600 mg + 1 x 150 mg –	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg
	– AUC 6 = 840,9 mg	– 840,9 mg	– 2 x 450 mg		– 6 x 450 mg
oder					
+ Pemetrexed ⁸	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
+ Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
oder					
+ Gemcitabin ⁹	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg –	1 x 2 000 mg	6	6 x 2 000 mg –
	– 1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	– 2 387,5 mg	– 2 x 200 mg + 1 x 2 000 mg		– 12 x 200 mg + 6 x 2 000 mg
+ Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Cisplatin + Vinorelbin ¹¹					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg +	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg +

⁸ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

⁹ nur für Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 100 mg		3 x 100 mg
Vinorelbin	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 10 mg + 6 x 50 mg
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰					
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 10 mg + 1 x 100 mg	2	4 x 10 mg + 2 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	2	2 x 150 mg + 4 x 100 mg
Cisplatin + Gemcitabin ¹¹					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg – 80 mg/m ² = 152,8 mg	143,3 mg – 152,8 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg – 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg – 3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 1 x 2 000 mg	6	12 x 200 mg + 6 x 2 000 mg
Cisplatin + Docetaxel ¹²					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Cisplatin + Pemetrexed ¹³					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg

¹⁰ Choi IS, Oh DY, Kwon JH, Kim SI, Park SR, Bak JY, Kim JH, Kim DW, Kim YT, Kim TY, You CK, Kim YW, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Park CI, Kim NK. Paclitaxel/Platinum-based perioperative chemotherapy and surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Jan;35(1):6-12. doi: 10.1093/jjco/hiy008

¹¹ NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25

¹² Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B, Pataer A, Weissferdt A, Kalhor N, Vaporciyan AA, Hofstetter WL, Wistuba II, Heymach JV, Kim ES, William WN Jr. Induction Cisplatin Docetaxel Followed by Surgery and Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018 Feb;105(2):418-424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052

¹³ Dy GK, Bogner PN, Tan W, Demmy TL, Farooq A, Chen H, Yendamuri SS, Nwogu CE, Bushunow PW, Gannon J, Adjei AA, Adjei AA, Ramnath N. Phase II study of perioperative chemotherapy with cisplatin and pemetrexed in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Feb;9(2):222-30. doi: 10.1097/JTO.0000000000000062

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 955 mg				
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Carboplatin + Vinorelbin					
Keine Angabe möglich					
Carboplatin + Paclitaxel ¹¹					
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
Carboplatin + Gemcitabin ¹⁴					
Carboplatin	AUC 5,5 = 771 mg	771 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg + 3 x 50 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	6	6 x 2 000 mg
Carboplatin + Docetaxel ¹¹					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	3	6 x 450 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁵					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	4	8 x 450 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4	8 x 500 mg
simultane Strahlenchemotherapie					
Strahlentherapie ¹⁶	1,5 Gy – 1,8 Gy	1,8 Gy – 3 Gy	1 x 1,8 Gy – 2 x 1,5 Gy	15 - 25	25 x 1,8 Gy – 30 x 1,5 Gy
Chemotherapie	Keine Angabe möglich				

¹⁴ Detterbeck FC, Socinski MA, Gralla RJ, Edelman MJ, Jahan TM, Loesch DM, Limentani SA, Govindan R, Zaman MB, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-containing regimens in patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008 Jan;3(1):37-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e5d9a

¹⁵ John D. Hainsworth, et al., Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC), Lung Cancer, Volume 118, 2018, Pages 6-12, SSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.009>

¹⁶ S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.2 – Juli 2023, AWMF-Registernummer: 020-007OL

Kosten:

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

Strahlentherapie

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,48 €	2,00 €	39,68 €	805,80 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,15 €	2,00 €	3,93 €	88,22 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	18,60 €	2,00 €	0,35 €	16,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	156,71 €	2,00 €	18,40 €	136,31 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	41,66 €	2,00 €	3,84 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Fachinformation für OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 24. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Dezember 2023 17. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

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

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15.06.2023 (BAnz AT 13.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 21. Dezember 2023 zu dem Anwendungsgebiet „Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 1. Februar 2024

In Kraft getreten am: 1. Februar 2024

BAnz AT 27.03.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2023):

Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteil im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail Vorteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CheckMate 816:

Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie

Studiendesign: RCT, offen, laufend

Relevante Teilpopulation: Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Datenschnitt: 3. Datenschnitt mit Datenbankschluss am 14.10.2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-74) und dem Addendum (A23-131), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben					
	89	n. e. 13 (14,6)	89	n. e. [45,08; n. b.] 31 (34,8)	0,37 [0,19; 0,71] 0,002

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^c
Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)^d					
	89	n. e. [26,55; n. b.] 37 (41,6)	89	9,05 [4,80; 16,95] 58 (65,2)	0,50 [0,33; 0,75] 0,001 RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) 0,64 [0,48; 0,85] 0,002 AD = - 23,6 %
Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt	89	k. A. 5 (5,6)	89	k. A. 8 (9,0)	k. A.

lokoregionale Progression	89	k. A. 4 (4,5)	89	k. A. 6 (6,7)	k. A.
lokoregionale Progression und Fernmetastasierung	89	k. A. 1 (1,1)	89	k. A. 2 (2,2)	k. A.
nicht berichtet	89	k. A. 0 (0)	89	k. A. 2 (2,2)	k. A.
UE, das eine Operation ausschließt	89	k. A. 1 (1,1)	89	k. A. 1 (1,1)	k. A.
andere Ereignisse, die eine Operation ausschließen	89	k. A. 8 (9,0)	89	k. A. 11 (12,4)	k. A.
gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx)	89	k. A. 7 (7,9)	89	k. A. 12 (13,5)	k. A.
Rezidiv nach geglückter R0-Resektion	89	k. A. 14 (15,7)	89	k. A. 21 (23,6)	k. A.
Lokoregionales Rezidiv	89	k. A. 8 (9,0)	89	k. A. 11 (12,4)	k. A.
Fernmetastasierung	89	k. A. 6 (6,7)	89	k. A. 10 (11,2)	k. A.
Rezidiv bei Patienten ohne Operation	89	k. A. 0 (0)	89	k. A. 0 (0)	k. A.
Tod jeglicher Ursache	89	k. A. 2 (2,2)	89	k. A. 5 (5,6)	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)^f					
	84	34,43 [11,86; 46,95] 44 (52,4)	86	23,46 [16,36; n. b.] 44 (51,2)	0,82 [0,53; 1,25] 0,350

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CheckMate 816 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		platinbasierte Chemotherapie ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^e Absolute Differenz (AD)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	88	85 (96,6)	89	88 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^g					
	88	25 (28,4)	89	21 (23,6)	1,20 [0,73; 1,98] 0,532
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)^g					
	88	39 (44,3)	89	60 (67,4)	0,66 [0,50; 0,87] 0,002 AD = - 23,1 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	88	11 (12,5)	89	14 (15,7)	0,79 [0,38; 1,65] 0,573
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt)	88	49 (55,7)	89	44 (49,4)	-
Immunvermittelte SUE	88	7 (8,0)	89	3 (3,4)	2,36 [0,63; 8,83] 0,244
Immunvermittelte schwere UE ^h	88	9 (10,2)	89	5 (5,6)	1,82 [0,64; 5,22] 0,283
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) ^h	88	11 (12,5)	89	27 (30,3)	0,41 [0,22; 0,78] 0,004 AD = - 17,8 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE) ^h	88	2 (2,3)	89	9 (10,1)	0,22 [0,05; 1,01] 0,035 ^j AD = - 7,8 %
a. Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes: 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 (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.
- 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 (mehr) geeignet war und der Grund dafür dokumentiert wurde, konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.
 - c. HR und KI: Cox-Proportional Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Krankheitsstadium zu Studienbeginn (IB/II vs. IIIA) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) gemäß IRT; beim Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Modell mit zusätzlicher Adjustierung bezüglich Ausgangswert
 - d. umfasst die Ereignisse: Progression der Erkrankung, UE oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt; gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx); Rezidiv nach geglückter R0-Resektion; Rezidiv bei Patienten ohne Operation; Tod jeglicher Ursache
 - e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach²)
 - f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite: 0 bis 100).
 - g. gemäß Angabe des pU ohne Ereignisse des PT Progression einer bösartigen Neubildung und des PT Krebschmerzen, die der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind
 - h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 - i. operationalisiert als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente
 - j. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

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

ca. 110 - 990 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch

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

Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	
Nivolumab + Paclitaxel + Carboplatin	
Nivolumab	13 139,19 €
Paclitaxel	2 867,07 € - 3 211,38 €
Carboplatin	1 088,28 € - 1 295,70 €
Gesamt:	17 094,54 € - 17 646,27 €
Nivolumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Nivolumab	13 139,19 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Cisplatin	342,09 €
Gesamt:	16 716,60 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin	
Nivolumab	13 139,19 €
Cisplatin	342,09 €
Gemcitabin	1 101,30 € - 1 413,54 €
Gesamt:	14 582,58 € - 14 894,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von	
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin	
Cisplatin	390,84 €
Vinorelbin	1 032,78 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	1 423,62 €
Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel	
Cisplatin	210,82 €
Paclitaxel	1 911,38 €
Gesamt:	2 122,20 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Cisplatin	342,09 € - 390,84 €
Gemcitabin	1 413,54 €
Gesamt:	1 755,63 € - 1 804,38 €
Cisplatin in Kombination mit Docetaxel	
Cisplatin	390,84 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt:	1 860,36 €
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed	
Cisplatin	342,09 €
Pemetrexed	3 235,32 €
Gesamt:	3 577,41 €
Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin	
Carboplatin	Nicht bezifferbar
Vinorelbin	Nicht bezifferbar
Gesamt:	Nicht bezifferbar
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel	
Carboplatin	1 088,28 €
Paclitaxel	2 867,07 €
Gesamt:	3 955,35 €
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Carboplatin	1 182,93 €
Gemcitabin	1 101,30 €
Gesamt:	2 284,23 €
Carboplatin in Kombination mit Docetaxel	
Carboplatin	1 295,70 €
Docetaxel	1 469,52 €
Gesamt:	2 765,22 €
Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	
Carboplatin	1 727,60 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pemetrexed	4 313,76 €
Gesamt:	6 041,36 €
simultane Strahlenchemotherapie	
Strahlentherapie	3 430,39 € - 4 003,24 €
Chemotherapie	Nicht bezifferbar
Gesamt:	Nicht bezifferbar

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab + Paclitaxel + Carboplatin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Pemetrexed + Cisplatin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	3	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3	300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	2	200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6	600 €
Cisplatin in Kombination mit Docetaxel					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €

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

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

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

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.03.2024 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expressi



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression \geq 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-966)

Modul 1W

(PDF 387,31 kB)

Modul 2W

(PDF 490,13 kB)

Modul 3W

(PDF 1,67 MB)

Modul 4W

(PDF 3,14 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4W

(PDF 2,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,69 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/977/>

01.11.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expressi Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - präoperativer (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.

Stand der Information: Juli 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 697,00 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 538,19 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.12.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2023-08-01-D-966*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 11.12.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Dezember 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2023
Amgen GmbH	07.11.2023
Roche Pharma AG	09.11.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.11.2023
AstraZeneca GmbH	22.11.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2023
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, DGT Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie	23.11.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Hartmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Dauber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Potzner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Berning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Funk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Ebsen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Petelkau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Lucas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, DGT Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie						
Hr. Priv.-Doz. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. DrGriesinger.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab / OPDIVO® im Anwendungsgebiet W: Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-966) IQWiG-Berichte – Nr. 1667, Dossierbewertung, A23-74, Version 1.0, 26.10.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Inhaltsverzeichnis dieser Stellungnahme findet sich nach dieser Tabelle in den Ergänzenden Informationen.	
	<p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Einleitung</p> <p>Mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie) wurde erstmals ein Arzneimittel explizit für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Ein hohes Rezidivrisiko ist definiert als Stadium II bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).</p> <p>Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und wird in Deutschland pro Jahr bei rund 60.000 Patienten diagnostiziert. Die Prognose für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ungünstig. Die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt mit kurativer Intention und die Resektion ist dabei die entscheidende lokale Komponente. Jedoch versterben selbst mit</p>	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>potenziell kurativer Operation 60-75 % der Patienten mit NSCLC im Stadium I-II an ihrer Krankheit. Die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zur alleinigen Operation verbessert das 5-Jahres-Gesamtüberleben über die Stadien IA bis IIIB hinweg nur um 6 % (s. Modul 3 W Abschnitt 3.2.2). Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht dringender Bedarf an Arzneimitteln, welche die Chance auf Heilung erhöhen bzw. die Überlebenszeit verlängern bei akzeptablen Nebenwirkungen.</p> <p>Nivolumab + Chemotherapie kann den therapeutischen Bedarf decken und die Chance auf Langzeitüberleben erhöhen. Gegenüber alleiniger Chemotherapie zeigte sich in der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie CA209-816 bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Unter Auswirkung des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) (Az.: B 3 KR 14/21 R) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund stuft das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner Dossierbewertung die ZVT in der vorgelegten pivotalen Studie CA209-816 als nicht hinreichend umgesetzt ein.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachfolgend zeigt Bristol Myers Squibb (BMS) auf,</p> <ul style="list-style-type: none"> • welche ZVT nach Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz (ALBVVG) aus Sicht von BMS sachgerecht ist, • dass die Vergleichstherapie Chemotherapie in der Studie CA209-816 eine adäquate Umsetzung der ZVT in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren darstellt • und sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ergibt. <p>ZVT nach Inkrafttreten des ALBVVG</p> <p>Vor dem BSG-Urteil hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Oktober 2022 die ZVT wie folgt bestimmt [1]:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und • simultaner Chemoradiotherapie <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p> <p>Zur Auswahl der patientenindividuellen Therapie hatte der G-BA im Einzelnen konkretisiert [1]:</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Paclitaxel • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Docetaxel • Cisplatin plus Gemcitabin • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). <p>[...]. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.“</p> <p>Unter Auswirkungen des BSG-Urteils wurde die ZVT mit Stand Juli 2023 angepasst:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion [2].</p> <p>Auch hierbei erläuterte der G-BA, dass in Leitlinien bzw. von Fachgesellschaften oder AkdÄ auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden.</p> <p>Nach Inkrafttreten des ALBVVG sieht BMS basierend auf der definierten ZVT vor dem BSG-Urteil und den Erläuterungen des G-BA dazu sowie auf Basis der Evidenz, der Leitlinien, den Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Fachgesellschaften zur ZVT sowie der tatsächlichen Versorgungssituation folgende ZVT als sachgerecht an:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p>	<p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierenden Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid ○ Cisplatin in Kombination mit Docetaxel ○ Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ○ Carboplatin in Kombination mit Etoposid ○ Carboplatin in Kombination mit Docetaxel ○ Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>und</p> • simultaner Strahlenchemotherapie unter Auswahl folgender Chemotherapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid 	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.</p> <p>In der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und der Fachgesellschaften wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p> <p>Begründung für die ZVT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cis- und Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapien sind der Therapiestandard in der Versorgungssituation. Dabei haben auch Carboplatin-basierte Kombinationen einen Stellenwert, insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin. Die Kombinationspartner sind insgesamt als gleichwertig zu sehen. • Aus Sicht von BMS gilt die Zulassung von Cisplatin ohne Stadienbeschränkung und umfasst die etablierten Kombinationspartner Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed. 	<p>Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen werden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Der zulassungsüberschreitende Einsatz der Carboplatin-basierten Kombinationen für die Patientengruppe mit Nichteignung für Cisplatin ist zur ZVT-Festlegung sachgerecht aufgrund des § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Nummer 3. • Vergleichbar zur alleinigen Chemotherapie sind auch im Rahmen einer simultanen Chemoradiotherapie weitere Platin-basierte Kombinationen Teil der ZVT. <p>Chemotherapie als adäquate Umsetzung der ZVT in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren</p> <p>Die in der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) CA209-816 ausgewählten Cis- und Carboplatin-basierten Kombinationen bilden die Chemotherapie der ZVT adäquat ab. Eine simultane Chemoradiotherapie, die bei Patienten mit Pancoast-Tumoren bevorzugt wird, wurde in der Studie nicht angeboten. Gemäß den deutschen Versorgungsdaten werden in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren rund 80 % der Patienten mit einer Chemotherapie behandelt. Die Vergleichstherapie Chemotherapie in der RCT CA209-816 stellt somit für rund 80 % der Patienten der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren eine adäquate Umsetzung der ZVT dar. Die Studie CA209-816 ist somit im Hinblick auf die hinreichende Umsetzung der ZVT im Vergleichsarm</p>	<p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie liegen Daten aus der offenen, randomisierten Studie CheckMate 816 zur Mortalität, Morbidität</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertbar und erlaubt eine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab gemäß §35a SGB V für die gesamte Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren.</p> <p>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren</p> <p>In der RCT CA209-816 führte Nivolumab + Chemotherapie bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (PD-L1-positive Population) zu einer erheblichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität und zu einer beträchtlichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit gegenüber alleiniger Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um nahezu zwei Drittel (Hazard Ratio (HR) für Gesamtüberleben: 0,37 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,19; 0,71), $p = 0,0019$). • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Risiko für das Scheitern des kurativen Ansatzes (Operationalisierung als Ereignisfreies Überleben (EFS)) statistisch signifikant um die Hälfte (HR für EFS: 0,50 (95 %-KI: 0,33; 0,75), $p = 0,0008$). Folglich verdoppelt Nivolumab + Chemotherapie die Chance für eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz. 	<p>und Nebenwirkungen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (Ereignisfreies Überleben, EFS) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, welcher als ein deutlicher Vorteil gewertet wird. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (UE) statistisch signifikant um knapp die Hälfte (HR für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung im gesamten Beobachtungszeitraum: 0,58 (95 %-KI: 0,39; 0,87), p = 0,0078). <p>Auch laut IQWiG würde sich für die Verlängerung des Gesamtüberlebens ein erhebliches Ausmaß ergeben [2].</p> <p>Diese Ergebnisse sind unabhängig von der Art der Platin Komponente und dem Krankheitsstadium.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie bei der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren (siehe Modul 4 W, Abschnitt 4.4.2). Der hohe Stellenwert von Nivolumab + Chemotherapie in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die rasche Aufnahme in die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bestätigt [3, 4].</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und zudem ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Effekte weisen auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen relevante Unsicherheiten, die zum einen durch einen relativ geringen Anteil von Standardtherapien in den Folgetherapien und zum anderen durch eine auffallend niedrigere Rate an erfolgreichen Operationen (R0-Resektionen) begründet sind.</p> <p>Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.6 bis S. I.7 Abs. 1 und S. I.12, Tabelle 4 und S. I.13 Abs. 1 und S. I.22, Tabelle 5</p>	<p>Details der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>ZVT nach Inkrafttreten des ALBVVG</p> <p>Vor dem BSG-Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) hatte der G-BA im Oktober 2022 die ZVT wie folgt bestimmt [1]:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und • simultaner Chemoradiotherapie <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p> <p>Zur Auswahl der patientenindividuellen Therapie hatte der G-BA im Einzelnen konkretisiert [1]:</p> <p>„In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Paclitaxel • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Docetaxel • Cisplatin plus Gemcitabin 	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden wie folgt bewertet.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierter Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>und</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus Etoposid • Cisplatin plus Vinorelbin • Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). <p>Die Wirkstoffkombinationen ± simultaner Strahlentherapie sind für die vorliegende Indikation zum Teil nicht zugelassen. Es liegt ausschließlich eine Zulassung für das fortgeschrittene Stadium vor. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>Die oben genannten Wirkstoffkombinationen werden im Rahmen einer klinischen Studie vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.“</p> <p>Unter Auswirkungen des BSG-Urteils wurde die ZVT mit Stand Juli 2023 angepasst:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: 	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ● simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion [2].</p> <p>Der G-BA erläuterte dazu: „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 ohne Zulassung oder ohne Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use kamen als ZVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht [2].</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als ZVT oder Teil der ZVT ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß §</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. Vor diesem Hintergrund sieht BMS basierend auf der definierten ZVT vor dem BSG-Urteil und den Erläuterungen des G-BA dazu sowie auf Basis der Evidenz und den Leitlinien, den Stellungnahmen der AkdÄ und der Fachgesellschaften zur ZVT sowie der tatsächlichen Versorgungssituation folgende ZVT als sachgerecht an:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid ○ Cisplatin in Kombination mit Docetaxel ○ Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ○ Carboplatin in Kombination mit Etoposid ○ Carboplatin in Kombination mit Docetaxel 	<p>3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ● simultaner Strahlenchemotherapie unter Auswahl folgender Chemotherapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p> <p>Dieses wird nachfolgend erläutert.</p>	<p>Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab keine weiteren Arzneimittel zugelassen.</p> <p>zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.</p> <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-</p>

<p>Platin-basierte Kombinationschemotherapien als Therapiestandard in der Versorgungssituation</p> <p>In den beiden deutschen Leitlinien und drei relevanten internationalen Leitlinien wird im vorliegenden Anwendungsgebiet primär eine Chemotherapie empfohlen [3–8]. Als Chemotherapie wird Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Pemetrexed oder Paclitaxel) bzw. Etoposid empfohlen bzw. genannt [3–8]. Dieses wird sowohl durch die Fachgesellschaften als auch durch die AkdÄ („Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie ist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen“) untermauert [9].</p> <p>Stellenwert der Carboplatin-basierten Kombinationen</p> <p>Carboplatin wird in den fünf relevanten Leitlinien entweder gleichwertig oder nachrangig gegenüber Cisplatin empfohlen [3–8]. Laut der S3-Leitlinie können Carboplatin-basierte Kombinationen im Stadium III „bei Nichteignung oder Kontraindikationen für Cisplatinhaltige Kombinationen eingesetzt werden“ [6]. Bzgl. Stadium II gibt es in der S3-Leitlinie keine Aussage zur Konkretisierung der Platinkomponente, und es werden zum einen Studien sowohl zu Cis- als auch zu Carboplatin aufgeführt und zum anderen eine Meta-Analyse mit vergleichbaren Effekten bzgl. der Platinkomponente dargestellt [6]. Zudem geben die Leitlinien der DGHO und vom NCCN Hinweise auf den Einsatz von Cis- oder Carboplatin unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils und der Komorbiditäten [3, 4].</p> <p>Neben der AkdÄ sehen auch die Fachgesellschaften Carboplatin als relevante Therapieoption an und bestätigen die Aussage der</p>	<p>medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Diesbezüglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie unter der Voraussetzung bestimmt, dass eine Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie vorliegt.</p> <p>Darüber hinaus wird für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC in den Leitlinien sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie einhellig auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. In der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und der Fachgesellschaften wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt. Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht.</p>
--	---

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinien: Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es laut Fachgesellschaften nicht. Vielmehr richtet sich die Auswahl der Chemotherapie nach der Komorbidität [9].</p> <p>Der Einsatz von Carboplatin wird auch durch eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 15 RCT mit insgesamt 2.385 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III untermauert. Gemäß dieser Meta-Analyse hat die Platinkomponente vergleichbare Effekte auf das Gesamtüberleben [10].</p> <p>Die patientenindividuelle Auswahl der Platinkomponente und die Bedeutung von Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag wird durch Versorgungsdaten bestätigt: Zum einen durch die retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung von Sekundärdaten der Versorgungsforschung in der Onkologie-Datenbank (VONKOdb), die gepoolte Daten aus 4 klinischen Krebsregistern der Bundesländer Hamburg, Baden-Württemberg, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein umfasst und etwa 40% der deutschen Bevölkerung repräsentiert (nachfolgend VONKOdb-Studie; Zeitraum Januar 2016 bis März 2022) und zum anderen durch die deutschlandweite prospektive Registerstudie Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP; Zeitraum August 2018 bis Juni 2021). Gemäß diesen beiden Versorgungsstudien erhielten in der neoadjuvanten Therapie 31 % (VONKOdb-Studie; innerhalb der</p>	<p>Als effektive Kombinationen werden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt</p> <p>Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur vorliegenden Nutzenbewertung dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird.</p> <p>Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Platin-basierten-Doubletten) bzw. 50 % (CRISP; inklusive Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin, oder umgekehrt) der Patienten Carboplatin [11–13].</p> <p>Fazit: Zusammenfassend zeigen die Leitlinien, die Fachgesellschaften, die AkdÄ, eine Meta-Analyse und der Versorgungsalltag den Stellenwert von Carboplatin-basierten Kombinationen, insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin.</p> <p>Gleichwertigkeit der Kombinationspartner der Platinkomponente</p> <p>In den Leitlinien werden Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Pemetrexed oder Paclitaxel) bzw. Etoposid als Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin empfohlen bzw. genannt [3–8]. In der Gesamtschau dieser Leitlinien sind diese Kombinationspartner insgesamt als gleichwertig zu sehen [3–8]. Auch von den Fachgesellschaften und der AkdÄ werden die Kombinationspartner als gleichwertige Therapieoption betrachtet. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es laut Fachgesellschaften nicht [9]. Die AkdÄ erläutert: „Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie ist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen“ [9]. In den Leitlinien und von den Fachgesellschaften werden keine Kriterien für die Auswahl eines speziellen Kombinationspartners angegeben [3–9]. Fehlende Kriterien für die Auswahl werden durch weitgehend</p>	<p>In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichbare Kontraindikationen der Kombinationspartner unterstrichen (siehe Modul 3 W Abschnitt 3.3.6).</p> <p>Darüber hinaus werden die Kombinationspartner vom G-BA als gleichwertig erachtet¹. Zudem wird dieses auch durch die Erläuterungen des G-BA zur Festsetzung der ZVT im engeren Sinne des BSG-Urteils deutlich: In Leitlinien bzw. von Fachgesellschaften und/oder AkdÄ werden auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt [2].</p> <p>Zudem liegen für die Kombinationspartner auch klinische Studien vor [10, 14–17].</p> <p>Im Versorgungsalltag werden sowohl Cis- als auch Carboplatin in Kombination mit verschiedenen Kombinationspartnern eingesetzt. Sowohl laut VONKOdb-Studie als auch gemäß CRISP wird Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin bzw. Paclitaxel bei rund einem Drittel der Patienten eingesetzt (Tabelle 1 und Tabelle 2).</p>	<p>simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung</p>

1 „In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt: Cisplatin plus Vinorelbin, Cisplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Etoposid, Cisplatin plus Docetaxel, Cisplatin plus Gemcitabin, Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) [...]. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die oben genannten Wirkstoffkombinationen werden im Rahmen einer klinischen Studie vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.“ [1].

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit: Die Kombinationspartner sind insgesamt als gleichwertig zu sehen. Im deutschen Versorgungsalltag wird Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin bzw. Paclitaxel bei rund einem Drittel der Patienten eingesetzt.</p> <p>Weitere Cisplatin-basierte Kombinationen als Teil der ZVT</p> <p>Mit Nivolumab + Chemotherapie steht erstmals ein explizit zur neoadjuvanten Therapie des resezierbaren NSCLC zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.</p> <p>Gemäß den Informationen zur ZVT des G-BA erachtet der G-BA nur Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für das gesamte Anwendungsgebiet und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel für das fortgeschrittene Stadium des vorliegenden Anwendungsgebiets als zugelassen [9]. Der G-BA bezieht sich hierbei auf jeweils eine bestimmte Fachinformation von Cisplatin und Vinorelbin (PlatiCept [18] bzw. Vinorelbin medac Weichkapseln [19]). Aus Sicht von BMS ist Cisplatin basierend auf diesen Fachinformationen jedoch ohne</p>	<p>geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.</p> <p>Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{3,4,5}, der Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie gelten die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Daher ist es sachgerecht</p>

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁴ Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022;40(12):1356-1384.

⁵ Singh et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41:4430-4432.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Stadienbeschränkung zugelassen und die Zulassung von Cisplatin umfasst auch weitere Kombinationspartner.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Cisplatin lautet gemäß der Fachinformation von PlatiCept:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms“ [Hervorhebung durch BMS] [18]. <p>Aus Sicht von BMS beschränkt sich die Indikationsformulierung (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) zu Cisplatin nicht auf bestimmte Zytostatika als Kombinationspartner. Der erste Satz der Indikation definiert die Anwendung als „im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien“ (Plural) und führt nachfolgend nur eine mögliche etablierte Kombinationschemotherapie für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom auf. Aus Sicht von BMS sind dadurch auch Kombinationen mit weiteren Zytostatika von der Indikation umfasst. Dieses wird auch durch Folgendes deutlich: Die Kombination Cisplatin + Vinorelbin wird ebenfalls vom G-BA als zugelassen angesehen. Vinorelbin wird in der</p>	<p>den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Indikationsformulierung von Cisplatin jedoch nicht explizit aufgeführt und vice versa wird Cisplatin in der Indikationsformulierung von Vinorelbin auch nicht explizit aufgeführt (Vinorelbin medac Weichkapseln: „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom“ [19]; auch bei den anderen Vinorelbin-Produkten, z.B. „Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (Stadium 3 oder 4)“ [20]). Auch bei der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des Magenkarzinoms hat der G-BA Cis- und Oxaliplatin als zugelassen angesehen ohne explizite Nennung in der Indikationsformulierung des Kombinationspartners 5-FU („Fortgeschrittenes Magenkarzinom“ [21]; „Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel) als Kombinationstherapie zugelassen.“ [22]).</p> <p>Demzufolge ist aus Sicht von BMS laut diesen Fachinformationen Cisplatin in (allen) etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika ohne Stadienbeschränkung zugelassen. Gemäß Leitlinien, Fachgesellschaften, AkdÄ und dem Versorgungsalltag sind neben Paclitaxel auch die weiteren Kombinationspartner Vinorelbin, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed etabliert. Dieses</p>	<p>- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als Chemotherapie, <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird auch durch die Aussage des G-BA² bestätigt. Zudem wird dies durch die Fachinformation von Cisplatin Medac im Abschnitt 4.2 zur Dosierung bekräftigt: Nach dem Satz „Nachfolgend aufgeführt sind etablierte Cisplatin enthaltende Therapieprotokolle; ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.“ werden oben genannte Kombinationspartner aufgelistet [23].</p> <p>Auch weitere Fachinformationen von Cisplatin unterstreichen die Zulassung zur Kombinationschemotherapie in Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. [24]).</p> <p><u>Exkurs zu Vinorelbin</u></p> <p>Auch für Vinorelbin liegen Fachinformationen von mehreren pharmazeutischen Unternehmen (pU) mit jeweils unterschiedlichen Indikationsformulierungen vor. Dabei sind nur die vom G-BA genannten Vinorelbin medac Weichkapseln auch für das nicht-fortgeschrittene NSCLC (hier Stadium II relevant) zugelassen. Die übrigen Vinorelbin-Produkte sind nur für das fortgeschrittene NSCLC zugelassen. Vinorelbin medac Weichkapseln wurden erst am 27.9.2022 zugelassen, aber erstmals am 1.7.2023 in die Lauer-Taxe</p>	<p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Die Bestimmung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte unter der Annahme, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sowie Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel, jeweils für die neoadjuvante systemische Chemotherapie, und Cisplatin in Kombination mit</p>

2 „In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt: Cisplatin plus Vinorelbin, Cisplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Etoposid, Cisplatin plus Docetaxel, Cisplatin plus Gemcitabin, Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) [...]. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Die oben genannten Wirkstoffkombinationen werden im Rahmen einer klinischen Studie vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.“ [1].

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgenommen [25]. Vinorelbin medac Weichkapseln spielen kaum eine Rolle in der derzeitigen Versorgung, da sie erst seit Kurzem verfügbar sind und für die Gabe von Cisplatin bzw. Carboplatin bereits ein i.v.-Zugang vorhanden ist. Daher sind Vinorelbin medac Weichkapseln aus Sicht von BMS bei der Bestimmung der ZVT nicht heranzuziehen. Folglich kommt bei ausschließlicher Betrachtung der Vinorelbin-Fachinformationen kein zugelassenes Arzneimittel für das nicht-fortgeschrittene NSCLC als ZVT in Frage. Dagegen sind bei zusätzlicher Betrachtung der Cisplatin-Fachinformationen wie oben dargestellt Vinorelbin und weitere Zytostatika in Kombination mit Cisplatin aus Sicht von BMS für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen.</p> <p>Fazit: Aus Sicht von BMS gilt die Zulassung von Cisplatin ohne Stadienbeschränkung und umfasst die etablierten Kombinationspartner Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed. Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin bzw. Pemetrexed ist somit Teil der ZVT.</p> <p>Carboplatin-basierte Kombinationen bei Nichteignung für Cisplatin als Teil der ZVT</p>	<p>Vinorelbin für die simultane Strahlenchemotherapie um Anwendungen handelt, die von der Zulassung für die jeweiligen Wirkstoffe umfasst seien. Diese Annahme basierte auf einer Auslegung der entsprechenden Fachinformationen zu den Wirkstoffen, wobei in den Fachinformationen eine Zulassung konkret für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht angegeben war.</p> <p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss wurde vom G-BA bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde, dem BfArM, eine Auskunft zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC angefragt. Diesbezüglich wurde vom BfArM mitgeteilt, dass bislang keine Arzneimittel für diese Indikation zugelassen sind, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.⁶</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen</p>

⁶ BfArM. Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC. Antwortschreiben vom 19.01.2024.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zulassungsüberschreitende Anwendung von Carboplatin-basierten Kombinationen bei Nichteignung für Cisplatin zur ZVT-Festsetzung ist sachgerecht.</p> <p>Wie oben dargestellt, zeigen die Leitlinien, die Fachgesellschaften, die AkdÄ, eine Meta-Analyse und der Versorgungsalltag den Stellenwert von Carboplatin-basierten Kombinationen, insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin. Die Kombinationspartner sind insgesamt als gleichwertig anzusehen (s. oben).</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuelle Auswahl als ZVT festgesetzt, aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als Teil der ZVT erachtet. Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Die Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin wurden in der alten Off-Label-Use-Richtlinie für Carboplatin-basierte Kombinationen bei fortgeschrittenem NSCLC dargelegt und beziehen sich auf die Toxizität bzw. Komorbiditäten: Für „Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)“ [26].</p> <p>Für die Patientengruppe mit Nichteignung für Cisplatin entsprechend diesen Kriterien sind Carboplatin-basierte</p>	<p>Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationen, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV und der zulassungsüberschreitende Einsatz der Carboplatin-basierten Kombinationen als ZVT sachgerecht.</p> <p>Fazit: Der G-BA hat eine patientenindividuelle Auswahl als ZVT festgesetzt, aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet. Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin wird Carboplatin eingesetzt. Dieses wird durch die Leitlinien, die Fachgesellschaften, die AkdÄ und den Versorgungsalltag untermauert. Für die Patientengruppe mit Nichteignung für Cisplatin sind Carboplatin-basierte Kombinationen, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, regelhaft vorzuziehen und es ist sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittel als ZVT zu bestimmen. Die Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin lauten: Für „Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)“.</p> <p>Weitere Platin-basierte Kombinationen im Rahmen einer simultanen Chemoradiotherapie als Teil der ZVT</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Auswirkungen des BSG-Urteils hat der G-BA im Rahmen einer simultanen Chemoradiotherapie nur Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als zugelassen angesehen.</p> <p>In den Leitlinien werden folgende Chemotherapien in Kombination mit einer Strahlentherapie empfohlen bzw. genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin bzw. Carboplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) • Cisplatin + Vinorelbin • Cisplatin + Etoposid • Carboplatin + Paclitaxel [3–8]. <p>Der G-BA hat die drei Cisplatin-basierten Kombinationen bei der ZVT-Festsetzung vor dem BSG-Urteil als gleichwertig angesehen.</p> <p>Zudem liegen für die Kombinationen auch klinische Studien vor [14, 27–29].</p> <p>Im Versorgungsalltag werden Cis- oder Carboplatin in Kombination mit verschiedenen Kombinationspartnern im Rahmen einer Chemoradiotherapie eingesetzt [11–13]. Laut VONKOdb-Studie wird Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin bei rund der Hälfte der Patienten eingesetzt (Tabelle 2).</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichbar zur alleinigen Chemotherapie sind auch im Rahmen einer simultanen Chemoradiotherapie weitere Platin-basierte Kombinationen Teil der ZVT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-basierte Kombinationen: zugelassen • Carboplatin-basierte Kombinationen: zulassungsüberschreitender Einsatz für die Patientengruppe mit Nichteignung für Cisplatin. <p>Fazit: Basierend auf der definierten ZVT vor dem BSG-Urteil und den Erläuterungen des G-BA dazu sowie auf Basis der Leitlinien und der tatsächlichen Versorgungssituation sind die folgenden Chemotherapien in Kombination mit einer Strahlentherapie Teil der ZVT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin bzw. Carboplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) • Cisplatin + Vinorelbin • Cisplatin + Etoposid • Carboplatin + Paclitaxel. <p>Gesamtschau zur ZVT</p> <p>Gesamtfazit: Basierend auf der definierten ZVT vor dem BSG-Urteil und den Erläuterungen des G-BA dazu sowie auf Basis der Evidenz, der Leitlinien, den Stellungnahmen der AkdÄ und der</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachgesellschaften zur ZVT sowie der tatsächlichen Versorgungssituation ergibt sich Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cis- und Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapien sind der Therapiestandard in der Versorgungssituation. Dabei haben auch Carboplatin-basierte Kombinationen einen Stellenwert, insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin, um eine patientenindividuelle Therapieentscheidung zu treffen. Die Kombinationspartner sind insgesamt als gleichwertig zu sehen. • Aus Sicht von BMS gilt die Zulassung von Cisplatin ohne Stadienbeschränkung und umfasst die etablierten Kombinationspartner Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed. • Der zulassungsüberschreitende Einsatz der Carboplatin-basierten Kombinationen für die Patientengruppe mit Nichteignung für Cisplatin ist zur ZVT-Festlegung sachgerecht aufgrund des § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV Nummer 3. • Vergleichbar zur alleinigen Chemotherapie sind auch im Rahmen einer simultanen Chemoradiotherapie weitere Platin-basierte Kombinationen Teil der ZVT. <p>Daher sieht BMS folgende ZVT als sachgerecht an: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• neoadjuvanter systemischer Chemotherapie unter Auswahl von:<ul style="list-style-type: none">○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid○ Cisplatin in Kombination mit Docetaxel○ Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel○ Carboplatin in Kombination mit Etoposid○ Carboplatin in Kombination mit Docetaxel○ Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none">• simultaner Strahlenchemotherapie unter Auswahl folgender Chemotherapien:<ul style="list-style-type: none">○ Cisplatin in Kombination mit Etoposid	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ○ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). <p>Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) ○ Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.</p>	
<p>S. I.8 Abs. 5 bis S. I.10 Abs. 1 und S. I.17 Abs. 2 bis S. I.19 Abs. 1</p>	<p>Chemotherapie als adäquate Umsetzung der ZVT in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren</p> <p>Cis- und Carboplatin als Platinkomponenten der Chemotherapie</p> <p>In der RCT CA209-816 standen Cis- und Carboplatin-basierte Kombinationen zur Auswahl. Rund 20 % der Patienten wurden mit Carboplatin-basierten Chemotherapien, v.a. Carboplatin + Paclitaxel, behandelt. Dabei basierte die patientenindividuelle Auswahl der Platinkomponente durch den Prüfarzt auf validen Gründen unter Berücksichtigung der Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin. Zudem zeigte sich in allen für die Nutzenbewertung</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführten Analysen kein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Art der Platinkomponente (Details siehe Modul 4 W, Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus sind die Charakteristika der Subgruppe der Patienten, für die laut Prüfarzt Cisplatin die geeignetere Platinkomponente darstellt, vergleichbar zu denjenigen der gesamten PD-L1-positiven Population. Diese und weitere Daten zur Subgruppe Cisplatin (inkl. Wechsel auf Carboplatin) finden sich im Anhang 4-G des Moduls 4 W und in der beigefügten Quelle [30]. In der Gesamtschau ist das Heranziehen der gesamten PD-L1-positiven Population unabhängig von der Art der eingesetzten Platinkomponente sachgerecht.</p> <p>Chemotherapie und simultane Chemoradiotherapie</p> <p>Die ZVT wurde vom G-BA bestimmt als patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und simultaner Chemoradiotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion [1, 2].</p> <p>Zu den Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie erläuterte der G-BA Folgendes:</p> <p>„In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt neben der systemischen Chemotherapie auch die simultane Strahlenchemotherapie einen evidenzbasierten Standard in der präoperativen</p>	<p>der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen“ [1].</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird vom G-BA erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt, werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen [1, 2].</p> <p>In der Zulassungsstudie CA209-816 haben alle Patienten eine Chemotherapie erhalten. Eine simultane Chemoradiotherapie, die als Standardbehandlung für potenziell resektable Pancoast-Tumoren gilt, wurde in der Studie nicht angeboten. Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pancoast-Tumoren wurden nicht in die Studie CA209-816 aufgenommen. Folglich wird die Studie CA209-816 zur Zusatznutzenableitung für alle Patienten ohne Pancoast-Tumoren herangezogen. Für die Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren, für die eine Chemoradiotherapie bevorzugt wird und die in diese Studie nicht eingeschlossen wurde, liegen keine Daten vor.</p> <p>BMS erläutert, dass unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie die in der Zulassungsstudie CA209-816 gegebene Chemotherapie für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption im Sinne der ZVT darstellt. Diese Einschätzung basiert auf der Gleichwertigkeit einer Chemotherapie und einer simultanen Chemoradiotherapie im Stadium IIIA sowie der Beschränkung auf Patienten ohne Pancoast-Tumoren.</p> <p>Laut Dossierbewertung ist die Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen für einen Großteil der Patienten in der Studie (Stadium IIIA) 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 ZVT des G-BA hätte der Prüfarzt die Möglichkeit haben müssen, nach medizinischer Beurteilung des Patienten zwischen den beiden Optionen patientenindividuell zu entscheiden [2].</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BMS zeigt nachfolgend, dass die Vergleichstherapie in der Studie CA209-816 eine adäquate Umsetzung der ZVT für die Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren ist.</p> <p>Die simultane Chemoradiotherapie stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet laut G-BA [31] „zum Teil eine alternative Behandlungsoption“ zur Chemotherapie dar. Entsprechend den Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie beschränkt sich dieser Teil zum einen auf das Tumorstadium IIIA und auf ausgewählte Fälle bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit potenzieller Resektabilität. In diesen beiden Therapiesituationen ist eine Chemotherapie jedoch gleichermaßen geeignet wie eine simultane Chemoradiotherapie. Zum anderen beschränkt sich dieser Teil auf Pancoast-Tumoren. Bei Pancoast-Tumoren wird keine alleinige Chemotherapie empfohlen. Insgesamt wird damit nur in einer Therapiesituation, nämlich bei Pancoast-Tumoren, eine simultane Chemoradiotherapie bevorzugt.</p> <p>Die geringere Bedeutung einer simultanen Chemoradiotherapie im Vergleich zur Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet spiegelt sich auch im deutschen Versorgungsalltag wider. Bei Betrachtung nur dieser beiden Therapieoptionen in der neoadjuvanten Therapie erhielten laut der Registerstudie CRISP nur 22 % der Patienten eine simultane Chemoradiotherapie und 78 %</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten eine Chemotherapie (insgesamt 56 Patienten, davon 11 mit alleiniger simultaner Chemoradiotherapie, 38 mit alleiniger Chemotherapie; 7 Patienten mit anderen Formen der Chemo- und Chemoradiotherapie werden in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt) [11, 32]. Gemäß VONKObd-Studie bekamen 26 % bis 28 % der Patienten eine Chemoradiotherapie und 72 % bis 74 % der Patienten eine Chemotherapie bei Betrachtung nur dieser beiden Therapieoptionen in der neoadjuvanten Therapie. Im Gegensatz zu CRISP umfasst die Chemoradiotherapie in der VONKObd-Auswertung alle Formen, sodass bei ausschließlicher Betrachtung der simultanen Chemoradiotherapie von einem geringeren Verhältnis der simultanen Chemoradiotherapie zur Chemotherapie auszugehen ist [12, 13].</p> <p>Unter den Patienten mit simultaner Chemoradiotherapie in den beiden Versorgungsstudien sind höchstwahrscheinlich auch Patienten mit Pancoast-Tumoren. Die Häufigkeit von Pancoast-Tumoren im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt bei rund 5 %. D.h. rund 80 % der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ohne Pancoast-Tumoren werden mit Chemotherapie behandelt. Folglich würden in einer Multikomparator-Studie rund 80 % der Patienten eine Chemotherapie bekommen. Entsprechend den IQWiG-Kriterien könnten dann basierend auf den rund 80 % der Patienten mit Chemotherapie Aussagen für die gesamte Population getroffen</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. In der Studie CA209-816 ist dem Patienten und Prüfarzt bekannt, dass nur Chemotherapie als Option angeboten wird (s. auch Informed Consent Form (ICF) zur Aufklärung über andere Therapieoptionen [33]). Die Vergleichstherapie Chemotherapie in der Studie CA209-816 stellt somit für rund 80 % der Patienten der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren eine adäquate Umsetzung der ZVT dar. Die Studie CA209-816 ist somit im Hinblick auf die hinreichende Umsetzung der ZVT im Vergleichsarm bewertbar und erlaubt eine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab gemäß §35a SGB V für die gesamte Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren. Auch die vom G-BA bestätigte Gleichwertigkeit von Chemotherapie und simultaner Chemoradiotherapie im Stadium IIIA untermauert dieses.</p> <p>Zudem wurden in den Leitlinien insgesamt keine hinreichend geeigneten Kriterien identifiziert, für welche Patienten patientenindividuell Chemotherapie und für welche die simultane Chemoradiotherapie am besten geeignet ist [3–8]. Somit gibt es innerhalb der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren keine Patienten, die für die Behandlung mit der Vergleichstherapie Chemotherapie in der Studie CA209-816 nicht geeignet sind (d.h. die grundsätzlich von einer Behandlung mit einer Chemotherapie ausgeschlossen sind). Das Tumorboard entscheidet über die geeignete Therapie.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurden von dem pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt. Bei der Studie CheckMate 816 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patientinnen und Patienten vor der angestrebten Operation zur Resektion des Tumors mit neoadjuvanter Therapie (präoperativ) behandelt wurden. Dabei wurde Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Bewertung basiert auf einer Teilpopulation der Studie</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus wird eine alleinige simultane Chemoradiotherapie von den Fachgesellschaften nicht explizit empfohlen. Für die Stadien II und IIIA (ohne N2) wird ausschließlich eine Chemotherapie empfohlen. Für die N2-Situation im Stadium IIIA werden entweder eine Chemotherapie oder eine Chemotherapie gefolgt von simultaner Chemoradiotherapie empfohlen [9].</p> <p>Fazit: Die in der RCT CA209-816 ausgewählten Cis- und Carboplatin-basierten Kombinationen bilden die Chemotherapie der ZVT adäquat ab. Eine simultane Chemoradiotherapie, die bei Patienten mit Pancoast-Tumoren bevorzugt wird, wurde in der Studie nicht angeboten. Gemäß den deutschen Versorgungsdaten werden in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren rund 80 % der Patienten mit einer Chemotherapie behandelt. Die Vergleichstherapie Chemotherapie in der Studie CA209-816 stellt somit für rund 80 % der Patienten der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren eine adäquate Umsetzung der ZVT dar. Die Studie CA209-816 ist somit bewertbar und erlaubt eine Aussage für die gesamte Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren.</p>	<p>(Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$), die in beiden Studienarmen jeweils 89 Patientinnen und Patienten umfasst.</p>
S. I.10 Abs. 2 bis S. I.11	<p>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren</p> <p>In der RCT CA209-816 führte Nivolumab + Chemotherapie bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (PD-L1-</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie liegen Daten aus der offenen, randomisierten Studie CheckMate 816 zur Mortalität, Morbidität</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und S. I.19 Abs. 2 bis S. I.23 Abs. 1	<p>positive Population) zu einer erheblichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität und zu einer beträchtlichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit gegenüber alleiniger Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um nahezu zwei Drittel (HR für Gesamtüberleben: 0,37 (95 %-KI: 0,19; 0,71), p = 0,0019). • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte das Risiko für das Scheitern des kurativen Ansatzes (Operationalisierung als EFS) statistisch signifikant um die Hälfte (HR für EFS: 0,50 (95 %-KI: 0,33; 0,75), p = 0,0008). Folglich verdoppelt Nivolumab + Chemotherapie die Chance für eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz. • Nivolumab + Chemotherapie reduzierte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schweren UE statistisch signifikant um knapp die Hälfte (HR für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung im gesamten Beobachtungszeitraum: 0,58 (95 %-KI: 0,39; 0,87), p = 0,0078). <p>Auch laut IQWiG würde sich für die Verlängerung des Gesamtüberlebens ein erhebliches Ausmaß ergeben [2].</p>	<p>und Nebenwirkungen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (Ereignisfreies Überleben, EFS) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, welcher als ein deutlicher Vorteil gewertet wird. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Ergebnisse sind unabhängig von der Art der Platinkomponente und dem Krankheitsstadium. Für beide Subgruppenmerkmale zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation in der PD-L1-positiven Population (siehe Modul 4 W Tabellen 4-40 und 4-41 sowie Anhang 4-G). Darüber hinaus haben diese beiden Merkmale auch laut einer Meta-Analyse mit IPD aus 15 RCT mit insgesamt 2.385 Patienten zur neoadjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium IB-III mit platinbasierter Chemotherapie keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) [10].</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie bei der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko in der Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren (siehe Modul 4 W, Abschnitt 4.4.2). Der hohe Stellenwert von Nivolumab + Chemotherapie in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die rasche Aufnahme in die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der DGHO und des NCCN bestätigt [3, 4].</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und zudem ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Effekte weisen auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen relevante Unsicherheiten, die zum einen durch einen relativ geringen Anteil von Standardtherapien in den Folgetherapien und zum anderen durch eine auffallend niedrigere Rate an erfolgreichen Operationen (R0-Resektionen) begründet sind.</p> <p>Im Ergebnis wird vom G-BA für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		quantifizieren. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.
S. II.10 Abs. 3 und S. II.10 Abs. 5 bis S. II.11 Abs. 3 und S. II.12	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG bestätigt, dass das Vorgehen zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar ist. Das IQWiG ist der Ansicht, dass insgesamt von einer Unterschätzung dieser Anzahl auszugehen ist, und zwar maßgeblich aufgrund von einer</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu starker Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen gemäß bisherigem Versorgungskontext eine neoadjuvante Therapie erhalten. <p>Das IQWiG argumentiert im Einzelnen, dass die herangezogenen Therapieanteile aus einer Zeit resultierten, als die neoadjuvante Therapie gemäß Leitlinien noch nicht explizit als eine Alternative zur adjuvanten Chemotherapie darstellte und dass die herangezogenen Beobachtungsdaten aus den USA bzw. Kanada vor über 10 Jahren erhoben wurden und daher nicht dem aktuellen deutschen Versorgungskontext entsprechen.</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zu starke Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die auf Grundlage von Therapieanteilen gemäß bisherigem Versorgungskontext eine neoadjuvante Therapie erhalten</u></p> <p>BMS hat in seiner Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für den Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Therapie erhalten, einen konservativen Ansatz gewählt. Daher wurde keine Maximalschätzung vorgenommen, die darauf beruht hätte, alle Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit resezierbarer Erkrankung aus dem vorherigen Schritt heranzuziehen und somit einen Anteil von 100 % für die neoadjuvante Therapie als Maximalwert anzusetzen.</p> <p>Vielmehr hat BMS Beobachtungsdaten aus den USA bzw. Kanada [34, 35] für die Abschätzung der jeweiligen Spannbreite der Therapieanteile von neoadjuvanter Therapie bei Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit resezierbarer Erkrankung herangezogen. Ein Grund für das Heranziehen dieser älteren Quellen ist, dass in diesen Beobachtungsdaten die Krankheitsstadien noch gemäß Staging-System der IASLC 7. Auflage klassifiziert wurden, die ebenfalls zur Definition der Patienten mit hohem Rezidivrisiko als Erkrankungsstadium II bis IIIA in der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®) verwendet werden [36].</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Deutschland liegen aktuelle Daten hierzu auf Basis der Beobachtungsstudie CRISP für die Jahre 2018-2021 vor, jedoch gemäß Staging-System der IASLC 8. Auflage [11]. Demnach erhalten Patienten mit NSCLC in Stadium II mit resezierbarer Erkrankung in 2,82 % der Fälle eine neoadjuvante Therapie und in Stadium III mit resezierbarer Erkrankung in 21,93 % der Fälle [11]. Diese Therapieanteile liegen innerhalb der jeweiligen Spanne, die BMS in seiner Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation in Modul 3 W verwendet hat und die, wie oben beschrieben, aus den Beobachtungsdatenaus den USA bzw. Kanada stammen: Stadium II (2,41 % – 14,17 %) und Stadium III (5,02 % – 44,36 %) [34, 35].</p> <p>Fazit: Das Vorgehen von BMS bei der Ableitung der Anteile der Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit resezierbarer Erkrankung, die eine neoadjuvante Therapie erhalten, ist mit Unsicherheit behaftet. Die dargestellten breiten Spannen in Modul 3 W bilden diese Unsicherheit ab und stellen eine angemessene Abschätzung dar. Da bei Weitem nicht alle Patienten mit NSCLC in den Stadien II bis IIIA mit resezierbarer Erkrankung eine neoadjuvante Therapie erhalten [11, 34, 35], kann aus Sicht von BMS nicht von einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation in diesem Herleitungsschritt ausgegangen werden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die vorgelegten Patientenzahlen insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen ist. Dies resultiert daraus, 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.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. II.17 Abs.5 und S. II.18 Abs. 1 bis Abs. 4 und S. II.19 Abs. 1 und S. II.19 Abs. 4 bis S. II.20 Abs. 1 und S. II.21 bis S. II.23</p>	<p>Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung BMS begrüßt, dass das IQWiG die von BMS berechneten Arzneimittelkosten als (grundsätzlich) plausibel bzw. in der Größenordnung plausibel einstuft. BMS nimmt zu den Kosten für die ambulante Strahlentherapie und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Stellung.</p> <p>Kosten für die ambulante Strahlentherapie Das IQWiG bestätigt, dass die Kostenbestimmung der ambulanten Strahlentherapie grundsätzlich nachvollziehbar ist, die Kosten für die notwendige Bildgebung für die Bestrahlungsplanung jedoch unberücksichtigt bleiben.</p> <p><u>Neuberechnete Kosten der ambulanten Strahlentherapie</u> Die Neuberechnung der Kosten der ambulanten Strahlentherapie erfolgte ausgehend von Modul 3 W und wurde durch Berücksichtigung der notwendigen Bildgebung für die Bestrahlungsplanung angepasst (siehe Tabelle 4). So wurde beim nicht-medikamentösen Anteil der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie (Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit den insgesamt 25 Bestrahlungssitzungen) 1 CT-gestützte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Hinsichtlich der Kosten für die Strahlentherapie im Rahmen einer simultanen Strahlenchemotherapie wird von einer ambulanten Behandlung ausgegangen.</p> <p><u>Strahlentherapie</u> Für die Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie auf eine Gesamtdosis von 45 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy (1 x täglich) oder 1,5 Gy (2 x täglich) ab. Daraus ergeben sich 15 bis 25 Behandlungstage.</p> <p>Bezeichnung der Therapie: Strahlentherapie</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Tele- oder Brachytherapie (EBM-Ziffer 34360) mit Kosten in Höhe von 40,68 € [37] hinzugerechnet (siehe Tabelle 4). Beim nicht-medikamentösen Anteil der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie (Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit 15 Bestrahlungssitzungen) wurde 1 MRT-gesteuerte Untersuchung von Organabschnitten für die Bestrahlungsplanung bei Tele- oder Brachytherapie (EBM-Ziffer 34460) mit Kosten in Höhe von 77,80 € [37] hinzugerechnet (siehe Tabelle 4).</p> <p>Die Neuberechneten Kosten der ambulanten Strahlentherapie betragen (siehe Tabelle 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.463,70 € pro Maßnahme sowie pro Patient pro Jahr beim nicht-medikamentösen Anteil der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie (Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit den insgesamt 25 Bestrahlungssitzungen) • 2.397,62 € pro Maßnahme sowie pro Patient pro Jahr beim nicht-medikamentösen Anteil der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie (Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit 15 Bestrahlungssitzungen) <p>Fazit: Durch die Berücksichtigung der Kosten für die notwendige Bildgebung für die Bestrahlungsplanung ändern sich die Kosten der</p>	<p>Bezeichnung der Leistung:</p> <p>Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)</p> <p>Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr: 2 864,25 € - 3 437,10 €</p> <p>Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)</p> <p>Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr: 566,14 €</p> <p>Jahrestherapiekosten: Strahlentherapie: 3 430,39 € - 4 003,24 €</p>

ambulanten Strahlentherapie von 3.423,02 € bzw. 2.319,82 € auf 3.463,70 € bzw. 2.397,62 €.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bzgl. der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt das IQWiG die notwendige Quantifizierung der Kosten für die Prädiagnostik und die Prä- bzw. Begleitmedikation der Chemotherapeutika. Das IQWiG ist hierbei der Ansicht, dass 1) für die Hydrierung mit Natriumchlorid und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Paclitaxel packungsbezogener Verwurf zu berücksichtigen ist, 2) bei Docetaxel die Begleitmedikation nicht regelhaft notwendig ist und 3) bei allen Wirkstoffen noch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. Laborleistungen anfallen.

BMS nimmt Stellung zu den Punkten 1) bis 3):

1) BMS berücksichtigt u.a. für die Hydrierung und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Paclitaxel keinen packungsbezogenen Verwurf. BMS orientierte sich u.a. an der frühen Nutzenbewertung mit einer vergleichbaren Situation: So berechnete der G-BA die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Paclitaxel bei der auf 3-6 Zyklen begrenzten, neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms ohne einen packungsbezogenen Verwurf zu berücksichtigen [38]. Aus Sicht von BMS kann in der vorliegenden Therapiesituation mit begrenzter und identischer Zyklenanzahl eines Wirkstoffs im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT auch die Berücksichtigung eines packungsbezogenen Verwurfs als grundsätzlich valide angesehen werden.

Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) In der Fachinformation von Docetaxel wird eine Begleitmedikation mit Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) genannt, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen. Gemäß der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten sollte die prophylaktische G-CSF Gabe bei Patienten mit soliden Tumoren erfolgen, die entweder eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $\geq 20\%$ und $< 40\%$ erhalten oder eine Tumorthherapie mit einem febrilen Neutropenierisiko $< 20\%$ und $\geq 10\%$ erhalten und individuelle Risikofaktoren aufweisen. Der Risikofaktor „Alter > 65 Jahre“ trifft auf einen Großteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu. Laut dieser Leitlinie finden sich entsprechende Tumortherapielisten mit dem jeweiligen febrilen Neutropenierisiko z. B. in der EORTC-Leitlinie [39]. Dort wird die Kategorie des febrilen Neutropenierisikos bei NSCLC für Docetaxel in Kombination mit Carboplatin mit $> 20\%$ und in Kombination mit Cisplatin mit $10 - 20\%$ angegeben [40]. Folglich wird eine G-CSF Gabe für Docetaxel in Kombination mit Carboplatin immer und in Kombination mit Cisplatin bei einem Großteil der Patienten empfohlen.</p> <p>3) Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu</p>	<p>Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Fazit: Aus Sicht von BMS kann in der vorliegenden Therapiesituation mit begrenzter und identischer Zyklenanzahl eines Wirkstoffs im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT auch die Berücksichtigung eines packungsbezogenen Verwurfs für die Hydrierung mit Natriumchlorid und forcierte Diurese mit Mannitol bei Cisplatin sowie für die Prämedikation bei Pemetrexed und Paclitaxel als grundsätzlich valide angesehen werden.</p> <p>Für Docetaxel ist die Berücksichtigung der Kosten für die Begleitmedikation mit G-CSF entsprechend der Fachinformation und den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten sachgerecht.</p>	<p>bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Nivolmab
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie DGT Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Nivolumab ist zugelassen mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 783 1377 1139"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 783 734 871">G-BA</th> <th colspan="2" data-bbox="734 783 1055 871">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1055 783 1377 871">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="165 871 734 959">Subpopulationen ZVT</th> <th data-bbox="734 871 904 959">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="904 871 1055 959">Ergebnis-sicherheit</th> <th data-bbox="1055 871 1227 959">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1227 871 1377 959">Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 959 734 1139"> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von - präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie - simultaner Strahlenchemotherapie </td> <td data-bbox="734 959 904 1139">erheblich</td> <td data-bbox="904 959 1055 1139">Hinweis</td> <td data-bbox="1055 959 1227 1139">nicht belegt</td> <td data-bbox="1227 959 1377 1139">-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung einer patientenindividuellen, platinbasierten, neoadjuvanten Chemotherapie ist eine angemessene ZVT. 	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von - präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie - simultaner Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>
G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
Subpopulationen ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von - präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie - simultaner Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-												

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Basis der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 816, eine initial dreiarmlige Studie. Im Dossier werden die zulassungskonformen Pat. mit positiver PD-L1-Expression in der Armen Chemotherapie vs Chemotherapie + Nivolumab ausgewertet. Diese Population besteht aus 178 Pat.• Die Hinzunahme von Nivolumab führte zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 36 Monaten.• Die Rate unerwünschter Ereignisse wurden durch Nivolumab nicht signifikant gesteigert.• Die Zulassungsstudie hat methodische Schwächen:<ul style="list-style-type: none">○ Die Studie war nicht auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ gepowert.○ Die Ergebnisse der Operation (RO-Rate) sind niedriger als in der deutschen Versorgung.○ Die Rate von Pat. im Kontrollarm mit Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rezidiv erscheint relativ niedrig.○ Die Analysen zu Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome sind dürftig.○ Die Aussagen zugunsten von Nivolumab können nicht auf Pat. übertragen werden, die für eine definitive Strahlenchemotherapie geeignet sind.• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Nivolumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). <p>Trotz der methodischen Kritikpunkte sind die Ergebnisse von CheckMate 816 beeindruckend und wurden in dieser Ausprägung in diesem Patientenkollektiv bisher nicht erreicht. Bei Pat. mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie und mit Expression von PD-L1 $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko gehört die Hinzunahme von Nivolumab (oder zukünftig auch anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren) zum neuen Therapiestandard.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die neoadjuvante, platinbasierte Kombinationschemotherapie (sog. Induktionstherapie) ist eine der Therapieoptionen beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in den klinischen Stadien (UICC8) II, IIIA und IIIB (N2) mit Ausnahme der Pancoast-Tumoren, die mit simultaner Radiochemotherapie vorbehandelt werden [2, 3]. Sie wird mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, präferenziell einem Taxan (alternativ: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin) durchgeführt [4, 5]. Entscheidungskriterien sind das Risiko für eine R1/R2-Resektion, Komorbidität, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.</p> <p>Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter Beteiligung von Thoraxchirurgie und Strahlentherapie ist die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorsektion (R0). Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemotherapie in ablativer Intensität als definitive Lokaltherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).</p> <p>Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika kann diese Ergebnisse verbessern. Daten zum Einsatz von Nivolumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>pCR²</th> <th>EFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CheckMate 209-816, Dossier</td> <td>NSCLC PD-L1_≥1%</td> <td>Chemotherapie</td> <td>Chemotherapie + Nivolumab</td> <td>178</td> <td>2,2 vs 32,6⁶ p < 0,0001</td> <td>9,1 vs n.e. 0,497⁷ p=0,0008</td> <td>n.e. vs n.e. 0,372 p = 0,0019</td> </tr> <tr> <td>CheckMate 209-816 [6]</td> <td>NSCLC, alle</td> <td>Chemotherapie</td> <td>Chemotherapie + Nivolumab</td> <td>358</td> <td>2,2 vs 24,0 p < 0,0001</td> <td>20,8 vs 32,6 0,63⁷ p = 0,0052</td> <td>n.e. vs n.e. 0,57⁷ p = 0,008</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis der Daten wurde Nivolumab in der neoadjuvanten Therapie des NSCLC im März 2022 von der FDA und im Juni 2023 von der EMA zugelassen.</p>								Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	CheckMate 209-816, Dossier	NSCLC PD-L1 _≥ 1%	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	178	2,2 vs 32,6 ⁶ p < 0,0001	9,1 vs n.e. 0,497 ⁷ p=0,0008	n.e. vs n.e. 0,372 p = 0,0019	CheckMate 209-816 [6]	NSCLC, alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	358	2,2 vs 24,0 p < 0,0001	20,8 vs 32,6 0,63 ⁷ p = 0,0052	n.e. vs n.e. 0,57 ⁷ p = 0,008
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																								
CheckMate 209-816, Dossier	NSCLC PD-L1 _≥ 1%	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	178	2,2 vs 32,6 ⁶ p < 0,0001	9,1 vs n.e. 0,497 ⁷ p=0,0008	n.e. vs n.e. 0,372 p = 0,0019																								
CheckMate 209-816 [6]	NSCLC, alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Nivolumab	358	2,2 vs 24,0 p < 0,0001	20,8 vs 32,6 0,63 ⁷ p = 0,0052	n.e. vs n.e. 0,57 ⁷ p = 0,008																								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab / Ipilimumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Therapiestandard. Eine neoadjuvante Chemotherapie soll diese Kriterien erfüllen, entsprechend den auch im Vorfeld dieses Verfahrens zusammengefassten Empfehlungen der Fachgesellschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinhaltig: Die systemische platinhaltige Chemotherapie kann mit Cisplatin durchgeführt werden. Wegen der gesteigerten Toxizität von Cisplatin und der Notwendigkeit, Patienten zu Operation zu bringen, favorisieren viele Zentren Carboplatin als Platin-Kombinationspartner. Die patientenindividuelle Entscheidung über die Wahl der Arzneimittel ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und den Vorgaben der jeweiligen Standard-setzenden Studien. Aufgrund dieser Kriterien wird in der Versorgung regelhaft auch Carboplatin eingesetzt. • Kombinationstherapie: Die neoadjuvante Therapie wird mit einem Drittgenerationszytostatikum kombiniert: Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin. Die besten Daten (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination) liegen für Taxane (Paclitaxel oder Docetaxel) vor. 	<p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</p> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Platinbasierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-816. 816 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit initial drei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab 3 mg / kg KG + Ipilimumab 1 mg / kg KG - Arm B platinbasierte Chemotherapie - Arm C platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab 360 mg <p>Insgesamt wurden 505 Pat. in die Studie aufgenommen. Patienten mit Pancoast-Tumoren wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Arm A wurde frühzeitig geschlossen, nach Rekrutierung von 113</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt.</p> <p>CheckMate 816 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4</p>

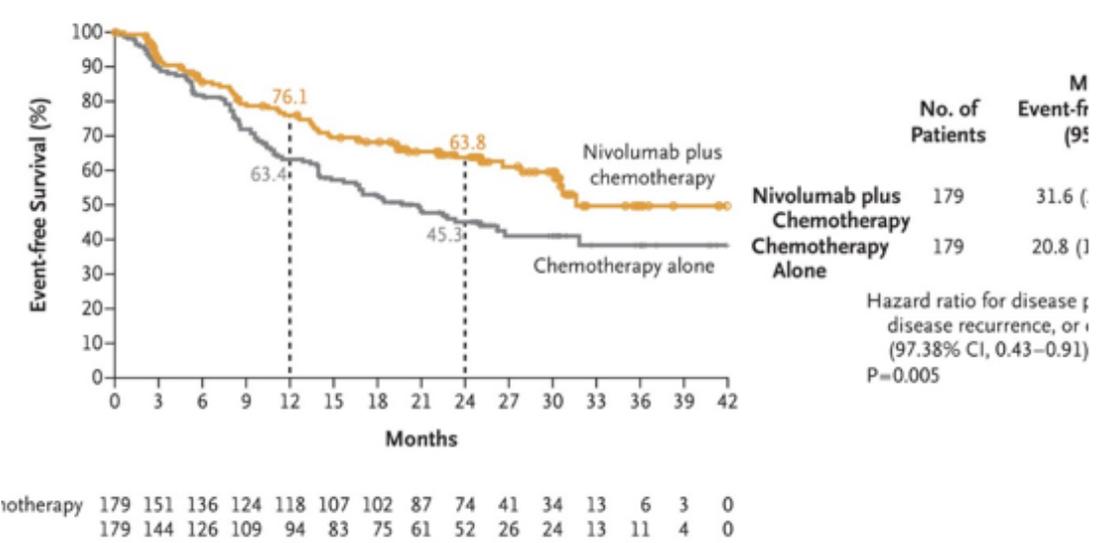
Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pat. Die Studie CheckMate 816 wurde als zweiarmige Studie fortgeführt. Ausgewertet wurden die zeitgleich randomisierten Pat. der Studienarme B und C.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.</p> <p>Datenschnitte erfolgten im September 2020, Oktober 2021 und Oktober 2021.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p> <p>Die Daten des Dossiers fokussieren auf die zulassungsrelevante Population der PD-L1-positiven Pat.</p>	<p>cm), II oder IIIA (jeweils gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)), eingeschlossen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte 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.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts mit Datenbankschluss am 14.10.2022 zugrunde gelegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war nicht primärer Endpunkt von CheckMate 816, sondern wurde als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>Die Hinzunahme von Nivolumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,372; $p = 0,0019$) in der Population der PD-L1-positiven Pat.</p> <p>In der Analyse der Postprogressionstherapie wurde bei 25 von 43 der rezidierten Pat. im Kontrollarm eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie durchgeführt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtstudie wurde die Überlebenszeit ebenfalls signifikant verlängert, auch hier war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Publikation nicht erreicht (HR 0,57).	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben (PFÜ) / Rate pathohistologischer Komplettremissionen (pCR)</p> <p>Das ereignisfreie Überleben war koprimary Endpunkt von CheckMate 816. Es wurde im Nivolumab - Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation der PD-L1-positiven Pat. signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,63 in der Gesamtpopulation und von 0,497 bei den PD-L1 positiven Pat. verlängert.</p> <p>Die Rate pathohistologischer Komplettremissionen wurde in der Gesamtpopulation um den Faktor 10, bei den PD-L1-positiven Pat. um den Faktor 15 gesteigert.</p> <p>Relevant für die Zulassung von Nivolumab in der neoadjuvanten Therapie war die Analyse der präspezifizierten Parameter, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Ereignisfreies Überleben [6]</p>	<p><i>Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie CheckMate 816 näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																
	 <table border="1" data-bbox="291 1021 1030 1085"> <thead> <tr> <th>Months</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chemotherapy alone</td> <td>179</td> <td>151</td> <td>136</td> <td>124</td> <td>118</td> <td>107</td> <td>102</td> <td>87</td> <td>74</td> <td>41</td> <td>34</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab plus chemotherapy</td> <td>179</td> <td>144</td> <td>126</td> <td>109</td> <td>94</td> <td>83</td> <td>75</td> <td>61</td> <td>52</td> <td>26</td> <td>24</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	Chemotherapy alone	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0	Nivolumab plus chemotherapy	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0	<p>Der Endpunkt EFS war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CheckMate 816 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Progression der Erkrankung, die eine Operation ausschließt, Progression oder Rezidiv nach Operation (basierend auf einer verblindeten unabhängigen und zentralen Bewertung [BICR] oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS in einem eigens a priori für die frühe Nutzenbewertung erstellten SAP (AMNOG-SAP) vorgelegt. Dementsprechend war der Endpunkt EFS operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt - gescheiterte R0-Resektion des Tumors (R1, R2, Rx) - Rezidiv nach geglückter R0-Resektion - Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation
Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																			
Chemotherapy alone	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0																																			
Nivolumab plus chemotherapy	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0																																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																													
	<p>B</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgroup</th> <th rowspan="2">No. of Patients</th> <th colspan="2">Median Event-free Survival (95% CI)</th> <th rowspan="2">Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression, Disease Recurrence, or Death (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Nivolumab plus chemotherapy (N=179) <i>mo</i></th> <th>Chemotherapy alone (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>358</td> <td>31.6 (30.2–NR)</td> <td>20.8 (14.0–26.7)</td> <td>0.63 (0.45–0.87)</td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65 yr</td> <td>176</td> <td>NR (31.6–NR)</td> <td>20.8 (14.0–NR)</td> <td>0.57 (0.35–0.93)</td> </tr> <tr> <td>≥65 yr</td> <td>182</td> <td>30.2 (23.4–NR)</td> <td>18.4 (10.6–31.8)</td> <td>0.70 (0.45–1.08)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>255</td> <td>30.6 (20.0–NR)</td> <td>16.9 (13.8–24.9)</td> <td>0.68 (0.47–0.98)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>103</td> <td>NR (30.5–NR)</td> <td>31.8 (13.9–NR)</td> <td>0.46 (0.22–0.96)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>North America</td> <td>91</td> <td>NR (25.1–NR)</td> <td>NR (12.8–NR)</td> <td>0.78 (0.38–1.62)</td> </tr> <tr> <td>Europe</td> <td>66</td> <td>31.6 (13.4–NR)</td> <td>21.1 (10.2–NR)</td> <td>0.80 (0.36–1.77)</td> </tr> <tr> <td>Asia</td> <td>177</td> <td>NR (30.2–NR)</td> <td>16.5 (10.8–22.7)</td> <td>0.45 (0.29–0.71)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance-status score</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>241</td> <td>NR (30.2–NR)</td> <td>22.7 (16.6–NR)</td> <td>0.61 (0.41–0.91)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>117</td> <td>30.5 (14.6–NR)</td> <td>14.0 (9.8–26.2)</td> <td>0.71 (0.41–1.21)</td> </tr> </tbody> </table>	Subgroup	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression, Disease Recurrence, or Death (95% CI)	Nivolumab plus chemotherapy (N=179) <i>mo</i>	Chemotherapy alone (N=179)	Overall	358	31.6 (30.2–NR)	20.8 (14.0–26.7)	0.63 (0.45–0.87)	Age					<65 yr	176	NR (31.6–NR)	20.8 (14.0–NR)	0.57 (0.35–0.93)	≥65 yr	182	30.2 (23.4–NR)	18.4 (10.6–31.8)	0.70 (0.45–1.08)	Sex					Male	255	30.6 (20.0–NR)	16.9 (13.8–24.9)	0.68 (0.47–0.98)	Female	103	NR (30.5–NR)	31.8 (13.9–NR)	0.46 (0.22–0.96)	Geographic region					North America	91	NR (25.1–NR)	NR (12.8–NR)	0.78 (0.38–1.62)	Europe	66	31.6 (13.4–NR)	21.1 (10.2–NR)	0.80 (0.36–1.77)	Asia	177	NR (30.2–NR)	16.5 (10.8–22.7)	0.45 (0.29–0.71)	ECOG performance-status score					0	241	NR (30.2–NR)	22.7 (16.6–NR)	0.61 (0.41–0.91)	1	117	30.5 (14.6–NR)	14.0 (9.8–26.2)	0.71 (0.41–1.21)	<p>- Tod jeglicher Ursache</p> <p>Eine Progression der Erkrankung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn eine Operation noch stattfinden konnte.</p> <p>Bezüglich der Endpunktkomponente „Progression der Erkrankung, unerwünschtes Ereignis oder jedes andere Ereignis, das eine Operation ausschließt“ ist festzustellen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im AMNOG-SAP zwar Beispiele für „jedes andere Ereignis“ wie Toxizität, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Ablehnung der Operation benannt werden. Angaben zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen wurden jedoch nicht vorgelegt, womit unklar bleibt, welche Ereignisse hier ggf. im Ermessen der Prüferin / des Prüfers eingegangen sind. Der Anteil der „anderen Ereignisse“ beläuft sich insgesamt auf 20 % aller EFS-Ereignisse aus.</p> <p>Zur Endpunktkomponente „Rezidiv bei Patientinnen und Patienten ohne Operation“ ist ferner anzumerken, dass unklar ist, wie sichergestellt werden sollte, dass die Patientinnen und Patienten krankheitsfrei sind.</p> <p>Unbenommen der genannten Unsicherheiten werden die Auswertungen entsprechend der</p>
Subgroup	No. of Patients			Median Event-free Survival (95% CI)			Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression, Disease Recurrence, or Death (95% CI)																																																																								
		Nivolumab plus chemotherapy (N=179) <i>mo</i>	Chemotherapy alone (N=179)																																																																												
Overall	358	31.6 (30.2–NR)	20.8 (14.0–26.7)	0.63 (0.45–0.87)																																																																											
Age																																																																															
<65 yr	176	NR (31.6–NR)	20.8 (14.0–NR)	0.57 (0.35–0.93)																																																																											
≥65 yr	182	30.2 (23.4–NR)	18.4 (10.6–31.8)	0.70 (0.45–1.08)																																																																											
Sex																																																																															
Male	255	30.6 (20.0–NR)	16.9 (13.8–24.9)	0.68 (0.47–0.98)																																																																											
Female	103	NR (30.5–NR)	31.8 (13.9–NR)	0.46 (0.22–0.96)																																																																											
Geographic region																																																																															
North America	91	NR (25.1–NR)	NR (12.8–NR)	0.78 (0.38–1.62)																																																																											
Europe	66	31.6 (13.4–NR)	21.1 (10.2–NR)	0.80 (0.36–1.77)																																																																											
Asia	177	NR (30.2–NR)	16.5 (10.8–22.7)	0.45 (0.29–0.71)																																																																											
ECOG performance-status score																																																																															
0	241	NR (30.2–NR)	22.7 (16.6–NR)	0.61 (0.41–0.91)																																																																											
1	117	30.5 (14.6–NR)	14.0 (9.8–26.2)	0.71 (0.41–1.21)																																																																											

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Disease stage at baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IB or II</td> <td>127</td> <td>NR (27.8–NR)</td> <td>NR (16.8–NR)</td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>228</td> <td>31.6 (26.6–NR)</td> <td>15.7 (10.8–22.7)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Histologic type of tumor</th> </tr> <tr> <td>Squamous</td> <td>182</td> <td>30.6 (20.0–NR)</td> <td>22.7 (11.5–NR)</td> </tr> <tr> <td>Nonsquamous</td> <td>176</td> <td>NR (27.8–NR)</td> <td>19.6 (13.8–26.2)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Smoking status</th> </tr> <tr> <td>Current or former smoker</td> <td>318</td> <td>31.6 (30.2–NR)</td> <td>22.4 (15.7–NR)</td> </tr> <tr> <td>Never smoked</td> <td>39</td> <td>NR (5.6–NR)</td> <td>10.4 (7.7–20.8)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">PD-L1 expression level</th> </tr> <tr> <td><1%</td> <td>155</td> <td>25.1 (14.6–NR)</td> <td>18.4 (13.9–26.2)</td> </tr> <tr> <td>≥1%</td> <td>178</td> <td>NR (NR–NR)</td> <td>21.1 (11.5–NR)</td> </tr> <tr> <td>1–49%</td> <td>98</td> <td>NR (27.8–NR)</td> <td>26.7 (11.5–NR)</td> </tr> <tr> <td>≥50%</td> <td>80</td> <td>NR (NR–NR)</td> <td>19.6 (8.2–NR)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">TMB</th> </tr> <tr> <td><12.3 mutations/megabase</td> <td>102</td> <td>30.5 (19.4–NR)</td> <td>26.7 (16.6–NR)</td> </tr> <tr> <td>≥12.3 mutations/megabase</td> <td>76</td> <td>NR (14.8–NR)</td> <td>22.4 (13.4–NR)</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Type of platinum therapy</th> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>258</td> <td>NR (25.1–NR)</td> <td>20.9 (15.7–NR)</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin</td> <td>72</td> <td>NR (30.5–NR)</td> <td>10.6 (7.6–26.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">0.125 0.25 0.50 1.00 2.00 4.00 ← Nivolumab plus Chemotherapy Better Chemotherapy Alone Better →</p>	Disease stage at baseline				IB or II	127	NR (27.8–NR)	NR (16.8–NR)	IIIA	228	31.6 (26.6–NR)	15.7 (10.8–22.7)	Histologic type of tumor				Squamous	182	30.6 (20.0–NR)	22.7 (11.5–NR)	Nonsquamous	176	NR (27.8–NR)	19.6 (13.8–26.2)	Smoking status				Current or former smoker	318	31.6 (30.2–NR)	22.4 (15.7–NR)	Never smoked	39	NR (5.6–NR)	10.4 (7.7–20.8)	PD-L1 expression level				<1%	155	25.1 (14.6–NR)	18.4 (13.9–26.2)	≥1%	178	NR (NR–NR)	21.1 (11.5–NR)	1–49%	98	NR (27.8–NR)	26.7 (11.5–NR)	≥50%	80	NR (NR–NR)	19.6 (8.2–NR)	TMB				<12.3 mutations/megabase	102	30.5 (19.4–NR)	26.7 (16.6–NR)	≥12.3 mutations/megabase	76	NR (14.8–NR)	22.4 (13.4–NR)	Type of platinum therapy				Cisplatin	258	NR (25.1–NR)	20.9 (15.7–NR)	Carboplatin	72	NR (30.5–NR)	10.6 (7.6–26.7)	<p>Operationalisierung gemäß AMNOG-SAP als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.</p> <p>Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor, welcher als deutlicher Vorteil gewertet wird.</p>
Disease stage at baseline																																																																																		
IB or II	127	NR (27.8–NR)	NR (16.8–NR)																																																																															
IIIA	228	31.6 (26.6–NR)	15.7 (10.8–22.7)																																																																															
Histologic type of tumor																																																																																		
Squamous	182	30.6 (20.0–NR)	22.7 (11.5–NR)																																																																															
Nonsquamous	176	NR (27.8–NR)	19.6 (13.8–26.2)																																																																															
Smoking status																																																																																		
Current or former smoker	318	31.6 (30.2–NR)	22.4 (15.7–NR)																																																																															
Never smoked	39	NR (5.6–NR)	10.4 (7.7–20.8)																																																																															
PD-L1 expression level																																																																																		
<1%	155	25.1 (14.6–NR)	18.4 (13.9–26.2)																																																																															
≥1%	178	NR (NR–NR)	21.1 (11.5–NR)																																																																															
1–49%	98	NR (27.8–NR)	26.7 (11.5–NR)																																																																															
≥50%	80	NR (NR–NR)	19.6 (8.2–NR)																																																																															
TMB																																																																																		
<12.3 mutations/megabase	102	30.5 (19.4–NR)	26.7 (16.6–NR)																																																																															
≥12.3 mutations/megabase	76	NR (14.8–NR)	22.4 (13.4–NR)																																																																															
Type of platinum therapy																																																																																		
Cisplatin	258	NR (25.1–NR)	20.9 (15.7–NR)																																																																															
Carboplatin	72	NR (30.5–NR)	10.6 (7.6–26.7)																																																																															

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtpopulation zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei Pat. mit Stadium IB und II, PD-L1 Expression <1%, Plattenepithelkarzinom, Alter ≥ 65 Jahre und Cisplatin-Therapie. Die Anzahl der Pat. in den Subgruppen ist z. T. sehr klein.	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde die EQ-5D-3L Visual Analog Skala eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p>Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Nivolumab nicht signifikant erhöht. Auch die Rate chirurgischer Komplikationen bei der nachfolgenden Resektion wurde durch Nivolumab nicht gesteigert. Ganz im Gegenteil war die Länge der Operation, die Konversionsrate und der Anteil der Pneumonektomien geringer.</p> <p>Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Nivolumab bei 10,2%, im Kontrollarm bei 11,4%.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein Vorteil für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Vorteile bei den spezifischen UE vor.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Nivolumab wird in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt. Keines der in Kombination eingesetzten Arzneimittel gehört zu den „neuen“ Arzneimitteln, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.</p>	<p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Kombination Nivolumab mit platinhaltiger Chemotherapie führte zu einer signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zu einer bisher in keiner Studie gezeigten, signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit Steigerung der Gesamtüberlebensrate auf 85% nach 36 Monaten und einem stabilen Langzeitplateau. Diese Ergebnisse sind beeindruckend, dennoch gibt es zahlreiche Diskussionspunkte.</p>	<p>In den Studienergebnissen zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“. Zudem lässt sich ein Vorteil bei den Nebenwirkungen feststellen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Effekte weisen insgesamt auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der Wert der sog. neoadjuvanten oder Induktionstherapie ist seit vielen Jahren Gegenstand der Diskussion in Leitlinien und Tumorkonferenzen. Große randomisierte Studien zur Überlegenheit dieses Ansatzes fehlen.</p> <p>Die CM 816 ist die erste Studie, die den positiven Effekt der Induktionschemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor hinsichtlich pCR und EFS gezeigt hat. EFS ist ein anerkannter Patientenrelevanter Endpunkt, da das Auftreten von Metastasen das Scheitern eines kurativen Konzeptes bedeutet.</p> <p>Diese Studie ist die erste in einer Reihe weiterer Studien, die den Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie in der perioperativen Situation überprüfen. Alle bisher bekannten Studien kommen zu demselben Ergebnis einer Steigerung der pCR-Rate, einer signifikanten Verlängerung des EFS und auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, wie aktuell für Pembrolizumab gezeigt wurde [8].</p> <p>Entscheidender Endpunkt ist die Gesamtüberlebenszeit. Sinnvoll ist es, Studien zur Optimierung der neoadjuvanten Therapie auf den primären Endpunkt „Gesamtüberlebenszeit“ zu orientieren, und auch in der Studienplanung eine auf diesen Endpunkt gerichtete Patientenzahl zu rekrutieren. Ereignisfreies Überleben und die Rate pathohistologischer Komplettremissionen sind interessante Surrogatparameter, aber in dieser Indikation nicht validiert.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, der als deutlicher Vorteil gewertet wird. Der Median der Überlebenszeit war zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p>Die vorliegende Teilpopulation (PD-L1-positive Population) umfasst 178 Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Subpopulationen</u></p> <p>Der erste Datenschnitt von CheckMate 816 zeigte einen signifikanten Vorteil nur für Pat. mit einer positiven PD-L1-Expression. Patienten mit Pancoast-Tumoren wurden in diese Studie nicht eingeschlossen. Dieser Unterschied wurde in der Zulassung durch die EMA aufgegriffen und die Zulassung auf diese Population begrenzt.</p> <p>Die Entscheidung ist nachvollziehbar, aber auch problematisch. Wie bereits in der Vergangenheit oft thematisiert, ist die Expression von PD-L1 im Tumorgewebe nicht homogen. Bei diesen Pat. beruht die Beurteilung der PD-L1-Expression auf einer (manchmal sehr) kleinen Biopsie. Es ist durchaus fraglich, ob diese Biopsie repräsentativ für das gesamte Tumorgewebe ist.</p> <p>In der Konsequenz der EMA-Entscheidung bleibt für die Nutzenbewertung nur ein Kollektiv von 178 Pat., ein relativ kleines Kollektiv für die Bewertung eines neuen Arzneimittels beim NSCLC.</p> <p><u>Indikation zur Strahlenchemotherapie</u></p> <p>Die Option der Strahlenchemotherapie war in CheckMate 816 nicht gegeben. Insbesondere wurden Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht eingeschlossen. Für diese Pat. ist der Vorteil von Nivolumab nicht gezeigt.</p> <p><u>Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</u></p>	<p>mit jeweils 89 Patientinnen und Patienten aus den 2 Studienarmen. Angesichts eines heterogenen Patientenkollektivs und der unterschiedlichen Optionen für individuelle Therapieentscheidungen steht dem eine relative kleine Studien- bzw. Teilpopulation gegenüber. Diesbezüglich wurde auch in der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften das relativ kleine untersuchte Patientenkollektiv angemerkt.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 816 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP, DGT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ausschließliche Erhebung von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome mittels des EQ-5-D ist in einer Standard-verändernden Studie nicht ausreichend.</p> <p>Trotz der hier diskutierten Limitationen sind die Ergebnisse sehr beeindruckend. Bei Pat. mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie und mit Expression von PD-L1 gehört die Hinzunahme von Nivolumab (oder zukünftig auch anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren) zum Therapiestandard.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
5. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
6. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapie in Resectable Lung Cancer N Engl J Med 386:1973-1985, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. [LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer \(NSCLC\) - Annals of Oncology](#)

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	07. November 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8 Zeile 40 bis S. I.9 Zeile 10	<p>Anmerkung</p> <p>„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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie CheckMate 816 ist geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens und ist deshalb heranzuziehen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 01.11.2023 bleiben die Daten der Studie CheckMate 816 durch das IQWiG für die Nutzenbewertung unberücksichtigt. Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit der nicht ausreichenden Umsetzung der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der Studie CheckMate 816. Im Falle einer „patientenindividuellen Therapie“ seien grundsätzlich alle möglichen Therapieoptionen den Patient:innen anzubieten, also auch die Option einer simultanen Strahlentherapie.</p>	<p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Forderung findet jedoch in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V keine konsistente Anwendung. So haben das IQWiG und der G-BA in der Vergangenheit bereits einen Zusatznutzen auf Basis von Single-Komparator-Studien bei einer „patientenindividuellen Therapie“ als ZVT abgeleitet (G-BA 2016, G-BA 2016a, G-Ba 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2019, G-BA 2019a, G-BA 2022b, G-BA 2022c, IQWiG 2015, IQWiG 2015a, IQWiG 2015b, IQWiG 2016, IQWiG 2019, IQWiG 2019, IQWiG 2021a).</p> <p>Zudem handelt es sich bei der Studie CheckMate 816 um eine randomisierte, kontrollierte und direkt vergleichende Phase III Studie, die auch in der deutschen S3-Leitlinie Erwähnung findet und entsprechend anerkannt wurde (AWMF 2022). Entsprechend ist der Vergleichsarm als Standard of Care (SoC) und die Studie CheckMate 816 als adäquat anzusehen.</p> <p>Die Daten der Studie CheckMate 816, sollten daher für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. 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 - Nivolumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. 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 – Nivolumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3787/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. 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 Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8183/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_TrG.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: systemische Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und

Dexamethason). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5236/2022-01-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-715_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. IQWiG-Berichte-Nr. 339: Pembrolizumab-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag: A15-33, Version: 1.0, Stand: 12.11.2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a15-33_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a. IQWiG-Berichte-Nr.331. Nivolumab-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Auftrag: A15-27, Version: 1.0, Stand: 13.10.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b. IQWiG-Berichte – Nr. 346 Nivolumab (Addendum zum Auftrag A15-27). Addendum, Auftrag: A15-50, Version: 1.0, Stand: 11.12.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1872/2015-07-15-D-176_Nivolumab_Addendum.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 357. Pembrolizumab-Addendum zum Auftrag A15-33. Addendum Auftrag: A15-56, Version: 1.0, Stand: 14.01.2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1208/2015-08-15-D-186_Pembrolizumab_Addendum_IQWiG.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte-Nr. 729. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag: A18-81, Version: 1.0, Stand: 27.02.2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a18-81_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 761 Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab) – Addendum zum Auftrag A18-81. Addendum, Auftrag: A19-35, Version: 1.0, Stand: 26.04.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2971/2019-05-16_Addendum-IQWiG_Venetoclax_D-414.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021a. IQWiG-Berichte-Nr. 1232 Daratumumab (systemische Leichtketten-Amyloidose)-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung, Auftrag: A21-100, Version: 1.0, Stand: 28.10.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4976/2021-08_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-715.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebshilfe; Deutsche Krebsgesellschaft; AWMF) 2022. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.1, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 06.11.2023.

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab / Opdivo
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) zu der am 01. November 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-966) Stellung.</p> <p>Nivolumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko seit dem 26. Juni 2023 in Deutschland zugelassen (1).</p> <p>Für das zugehörige Nutzendossier legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Beratung am 06. Oktober 2022 eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und simultaner Chemoradiotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion fest. Als konkrete systemische Chemotherapien benannte er im Einklang mit Leitlinien Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Etoposid, Cisplatin+Docetaxel, Cisplatin+Gemcitabin und Cisplatin+Pemetrexed</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

(bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) als geeignete Vergleichstherapien. Für die Kombination mit simultaner Strahlentherapie benannte er Cisplatin+Etoposid, Cisplatin+Vinorelbin sowie Cisplatin+Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) als geeignete Vergleichstherapien (2).

Der pharmazeutische Unternehmer, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS), legte darauf basierend die Daten der CheckMate 816 vor, die als Chemotherapie-Optionen im Vergleichsarm Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Pemetrexed, Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Docetaxel sowie Carboplatin als jeweiligen Ersatz für Cisplatin bei Kontraindikation (v.a. Carboplatin+Paclitaxel) anbot. Letzteres werde laut BMS zudem unterstützt durch aktuelle Angaben aus dem deutschen Versorgungsalltag, wenngleich der G-BA diese nicht als zVT-Option benannt hat (2, 3).

Nachträglich (Juli 2023) änderte der G-BA die zVT zu einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (hier: Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+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. Als Begründung gab der G-BA laut Fußnote a in Tabelle 4 der Nutzenbewertung das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) an, wodurch nunmehr nur noch solche Arzneimittel als zVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V anerkannt werden können, die eine Zulassung in der vorliegenden Indikation aufweisen oder deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use

durch die zugehörige Arzneimittelrichtlinie des G-BA anerkannt wurden (4).

Dies hat zur Folge, dass das IQWiG die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 gänzlich ablehnt, da somit maximal 13 der 89 Patient:innen im Vergleichsarm mit einer der oben genannten Optionen (Cisplatin+Vinorelbin) behandelt worden seien (4).

AstraZeneca möchte hierzu Stellung nehmen.

Geeignete Kombinationschemotherapien innerhalb der zVT

Einigen Fachinformationen zu Cisplatin und Vinorelbin bzw. Paclitaxel ist nicht zu entnehmen, dass diese für die frühen Stadien des NSCLC offiziell zugelassen sind. Auch die Anwendung als Kombination ist nicht einheitlich in den Fachinformationen zu diesen Generika definiert (5-10). Vielmehr wird dort nur von der Anwendung als Monotherapie beim fortgeschrittenen (oder metastasierten) nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom gesprochen. Insofern ist der tatsächliche Zulassungsstatus der Kombinationen Cisplatin+Vinorelbin und Cisplatin+Paclitaxel für die frühen bzw. resektablen Stadien (insbesondere Stadium II) für die Gesamtheit der verfügbaren Generika zu diesen Substanzen zumindest unklar. Auch die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use enthält keine explizite Angabe zur Erstattbarkeit dieser Substanzen in der vorliegenden Indikation (11). Insofern sind die in Fußnote a genannten Gründe (Zulassung oder Erstattung im Off-Label-Use) unter Bezugnahme auf das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) für die Wahl dieser Optionen als konkrete Komparatoren im Sinne der zVT nicht gänzlich nachvollziehbar.

Tatsächlich hat der Gesetzgeber mit dem am 27. Juli 2023 in Kraft getretenen Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz und

Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG

Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG), namentlich in Artikel 6 betr. einer Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, eine gesetzliche Klarstellung vorgenommen: Demnach kann der G-BA in Einzelfällen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zVT oder als Teil der zVT bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung feststellt, „dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

(1) erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

(2) die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist

oder

(3) die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.“ (12)

Entsprechend diesen Ausführungen ist bei der Definition der zVT zu berücksichtigen, dass alle in der Studie CheckMate 816 angebotenen Kombinationschemotherapien, einschließlich der Verwendung von Carboplatin bei Kontraindikation für Cisplatin (gemäß Absatz 3 Artikel 6 ALBVVG; analog zu deutsche S3-Leitline, Empfehlung 8.43 (13)),

erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Die Bestimmung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte unter der Annahme, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sowie Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel, jeweils für die neoadjuvante systemische Chemotherapie, und Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für die simultane Strahlenchemotherapie um Anwendungen handelt, die von der Zulassung für die jeweiligen Wirkstoffe umfasst seien. Diese Annahme basierte auf einer Auslegung der entsprechenden Fachinformationen zu den Wirkstoffen, wobei in den Fachinformationen eine Zulassung konkret für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht angegeben war.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss wurde vom G-BA bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde, dem BfArM, eine Auskunft zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC angefragt. Diesbezüglich wurde vom BfArM mitgeteilt, dass bislang keine Arzneimittel für diese Indikation zugelassen sind, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.¹

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur

¹ BfArM. Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC. Antwortschreiben vom 19.01.2024.

anerkannte und etablierte Standardtherapien in der vorliegenden Indikation darstellen und keine für alle Patient:innen bevorzugt empfohlen wird.

Dies spiegelt sich in den aktuellen Angaben aus dem CRISP-Register wider und muss in dieser Situation berücksichtigt werden. Die Einschränkung auf nur Cisplatin+Vinorelbin und Cisplatin+Paclitaxel (nur fortgeschrittenes Stadium) deckt demnach zwischen 2018 und 2022 in jedem Jahr weniger als die Hälfte der Behandlungen im Versorgungsalltag ab. Deutsche Leitlinien bzw. medizinische Fachgesellschaften differenzieren nicht zwischen den verschiedenen möglichen Kombinationschemotherapien (13-14). Dies wird auch noch einmal in den aktuellen Ausführungen zur Bestimmung der zVT vom Juli 2023 seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften bestätigt: „Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es für die Induktionstherapie nicht“ (15).

Insofern ist vor dem Hintergrund des Bezuges auf das o.g. BSG-Urteil vom 22. Februar 2023, der unklaren Zulassungssituation für Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel insbesondere in den frühen bzw. resektablen Stadien sowie Artikel 6 des ALBVVG die selektive Auswahl dieser beiden konkreten Kombinationen als einzige zVT-Optionen im Rahmen der präoperativen (neoadjuvanten) systemischen Chemotherapie zu hinterfragen.

Insgesamt hat sich seit der letzten Beratung vom 06. Oktober 2022 mit dem G-BA keine Änderung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum aktuellen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben, weshalb weiterhin die folgenden Kombinationschemotherapien als zVT akzeptiert werden sollten:

Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Etoposid, Cisplatin+Docetaxel, Cisplatin+Gemcitabin und Cisplatin +Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom) sowie die genannten Kombinationen jeweils mit dem ebenfalls etablierten Carboplatin statt Cisplatin für Patient:innen mit Kontraindikation für Cisplatin, wie auch es sich aus den Daten zum deutschen Versorgungsalltag ablesen lässt.

Vorgeschlagene Änderung:

Zusammenfassend sieht AstraZeneca die Voraussetzungen für die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung als zVT erfüllt und somit sind alle im ursprünglichen Beratungsgespräch vom 06. Oktober 2022 benannten Chemotherapiekombinationen sowie zusätzlich Chemotherapiekombinationen mit Carboplatin anstelle von Cisplatin als geeignete zVT anzuerkennen, da sie in Deutschland den aktuellen Therapiestandard in der Versorgung widerspiegeln.

- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.
unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2023
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3 W: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 21. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023_07_21_Modul3W_Nivolumab.pdf [Zugriff am 16.11.2023]
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 W: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 21. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6893/2023_07_21_Modul4W_Nivolumab.pdf [Zugriff am 16.11.2023]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1667. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6898/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-966.pdf [Zugriff am 16.11.2023]
5. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli 2021
6. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2015
7. Axionovo GmbH. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2019
8. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2017)
9. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Paclitaxel Aurobindo 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2016
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2021
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf> [Zugriff am 16.11.2023]
12. Bundesministerium für Gesundheit. Bundesgesetzblatt I 2023, Nr. 197 vom 26.07.2023. Verfügbar unter: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/197/VO.html> [Zugriff am 19.11.2023]
13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und

Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.2, 2023, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf [Zugriff am 16.11.2023]

14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [Zugriff am 16.11.2023]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V. Vorgang: 2023-B-162-z Nivolumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6901/2023-08-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-966.pdf [Zugriff am 16.11.2023]

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21.11.23
Stellungnahme zu	Nivolumab - Opdivo® (2023-08-01-D-966)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1 (Europäische Kommission, 2023b).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023)</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</p> <ul style="list-style-type: none">• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2023a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2023c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Nivolumab.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2023a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved November 21, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2023b). Opdivo - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved November 21, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=n
- [3]. Europäische Kommission. (2023c). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved November 21, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1667 Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved November 21, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6898/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-966.pdf

5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.11.2023
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Stellenwert der Platin-basierten Kombinationschemotherapie</p> <p>Der am 01. November 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG ist die aktuelle, vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet zu entnehmen. Sie beinhaltet eine Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von neoadjuvanter systemischer Chemotherapie und simultaner Strahlenchemotherapie mit Cisplatin plus Vinorelbin als Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion. Im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie werden dabei konkret die beiden Kombinationen Cisplatin plus Vinorelbin und Cisplatin plus Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) benannt.</p> <p>Im Abgleich mit den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) unter Abschnitt 3.1.1 in Modul 3W des Dossiers zeigt sich, dass der G-BA eine Änderung der zVT vorgenommen hat. In der ursprünglich vom G-BA im Rahmen der Beratung festgelegten zVT listet dieser auf Basis der Leitlinien eine Vielzahl an Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapien als geeignete Komparatoren der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie auf.</p> <p>Abweichend von dieser aktuellen zVT-Einschränkung erachtet MSD weiterhin eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie als adäquate zVT für die neoadjuvante Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) an, da diese umfassend die Empfehlungen der deutschen Leitlinien, den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie die im</p>	<p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von<ul style="list-style-type: none">- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)und- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungsalltag etablierten Therapeutika gänzlich widerspiegelt. Dies wird im Folgenden näher erläutert.</p> <p>Bei Tumoren im Stadium II und IIIA/B empfehlen Leitlinien einen kombinierten Therapieansatz unter Einschluss einer systemischen Chemotherapie. In den weiter fortgeschrittenen Stadien IIIA_{3/4} und IIIB wird dabei regelhaft eine neoadjuvante Induktionschemotherapie empfohlen [1-4]. Bezüglich des einzusetzenden Chemotherapie-Regimes empfiehlt die S3-Leitlinie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie [1]. Weitere einschlägige Leitlinien, darunter auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), empfehlen umfassender eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie [3-5]. Die Empfehlung beruht auf Evidenz aus randomisierten klinischen Studien sowie einer großen Meta-Analyse basierend auf individuellen Patientendaten, die einen Überlebensvorteil für Patient:innen unter neoadjuvanter Platin-basierter Chemotherapie zeigt [6].</p> <p>Im Rahmen der Platin-Chemotherapie soll dabei u. a. eine der folgenden Kombinationen zum Einsatz kommen: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Paclitaxel, Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel [3, 4]. Die enthaltenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Therapiesituation nicht oder nur für das fortgeschrittene Stadium zugelassen [7-13]. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien. Die Berücksichtigung versorgungsrelevanter Komparatoren steht zum einen im Einklang mit den Vorgaben der Modulvorlage des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V in Modul 3 Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Hier wird erläutert, dass die zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie regelhaft zu bestimmen ist „nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen“ [14]. Zum anderen spiegelt dies die am 14. März 2023 veröffentlichte Einschätzung des G-BA wider, in der als Therapiealternativen u. a. die „in der bisherigen Versorgung bereits bewährte[n] Arzneimittelanwendungen“ in Betracht kommen [15].</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Beteiligungsprozesses zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V bestätigt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie als Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Sie ergänzt, dass der „Kombinationspartner in Abhängigkeit von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und von Komorbiditäten gewählt“ wird [16]. In der gemeinsamen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (hier: u. a. DGHO und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [DGP]) wird ferner erläutert, dass die neoadjuvante, Platin-basierte Kombinationschemotherapie konkret „mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, präferenziell einem Taxan (alternativ: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin) durchgeführt“ wird [16]. Die aktuell festgelegte zVT des G-BA, die für die neoadjuvante systemische Chemotherapie ausschließlich Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Paclitaxel berücksichtigt, wird den potenziell notwendigen Auswahlmöglichkeiten aus verschiedenen alternativen Platin-basierten Kombinationschemotherapien für den Arzt bzw. die Ärztin,</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründet durch mögliche Patientencharakteristika (z. B. Histologie, Komorbiditäten, Kontraindikationen), aus Sicht von MSD nicht gerecht.</p> <p>Basierend auf der vorliegenden Evidenz sowie den Therapieempfehlungen der Leitlinien sind die oben aufgeführten Kombinationstherapien nach Ansicht von MSD und in Übereinstimmung mit dem pU als therapeutisch gleichwertig anzusehen, eine Präferenz für eine bestimmte Wirkstoffkombination lässt sich nicht ableiten [3, 5, 6]. Bei der Festlegung der zVT sollte nach Ansicht von MSD nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich dabei um etablierte Chemotherapeutika handelt, die sich in der klinischen Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig in der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC zum Einsatz kommen. Aus diesem Grund sind die genannten Wirkstoffe – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren [17-21] – trotz der fehlenden Zulassung für das vorliegende Indikationsgebiet im Rahmen klinischer Studien weiterhin als geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zVT oder als Teil der zVT ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. Aus Sicht von MSD sind damit die rechtlichen Rahmenbedingungen sowie die medizinischen Voraussetzungen spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben. Daher geht MSD übereinstimmend mit dem pU davon aus, dass mit dem Inkrafttreten des ALBVVG die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch (sprich jener im vorliegenden Dossier) wieder maßgeblich ist.</p>	<p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Anbetracht dessen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p>
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Stellenwert der simultanen Strahlenchemotherapie</p> <p>Ergänzend ist die simultane Strahlenchemotherapie aus Sicht von MSD nicht regulär als Bestandteil der zVT zu sehen, da das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Patient:innen umfasst, deren Tumoren prätherapeutisch als resezierbar eingestuft wurden und es weder hinreichende klinische Evidenz noch eine klare Empfehlung in den Leitlinien für ihre regelhafte Anwendung in dieser Patientengruppe gibt. Einen Sonderfall stellen Pancoast-Tumoren dar, die gemäß den Leitlinien-Empfehlungen regelhaft mit einer simultanen Strahlenchemotherapie vor der Resektion behandelt werden sollen [1]. Der Anteil an Patient:innen mit Pancoast-Tumoren ist im Generellen mit 3-5% aller Lungenkarzinome [22-24] sehr klein; besonders jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet, da gemäß Angaben der DGHO-Leitlinie bei vielen dieser Patient:innen ein lokales, operatives Vorgehen nicht möglich ist [3]. Der Stellenwert der simultanen Strahlenchemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher vernachlässigbar klein und stellt somit aus Sicht von MSD keine gleichermaßen geeignete Therapieoption für das gesamte Anwendungsgebiet dar.</p>	<p>In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor diesem Hintergrund wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.</p>
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Offene Fragen zu den noch bestehenden Kombinationschemotherapien</p> <p>Ungeachtet der oben beschriebenen Position von MSD hinsichtlich der Änderung der zVT, ist es MSD ein Anliegen, die aktuelle Vorgehensweise des G-BA zur Festlegung der zVT vollumfänglich nachvollziehen zu können. MSD wünscht sich daher vom G-BA nähere Erläuterungen und Klarheit zur Auslegung der Definition <i>Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>, auf die im Abschnitt II des Dokuments „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ verwiesen wird.</p> <p>Gemäß dieser Angaben werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die generischen Wirkstoffe Cisplatin (L01XA01; hier in Kombination mit Paclitaxel) für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC sowie Vinorelbin (L01CA04) stadienunabhängig für das NSCLC benannt. Referenziert werden dabei Angaben aus zwei Fachinformationen, zum einen das Präparats PlatiCept der Firma PharmaCept GmbH für Cisplatin sowie Vinorelbin von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Bestimmung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte unter der Annahme, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sowie Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel, jeweils für die neoadjuvante systemische Chemotherapie, und Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin für die simultane Strahlenchemotherapie um Anwendungen handelt, die von der Zulassung für die jeweiligen Wirkstoffe umfasst seien. Diese Annahme basierte auf einer Auslegung der</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für diese beiden generischen Wirkstoffe liegen Fachinformationen von mehreren pharmazeutischen Unternehmern teils mit jeweils abweichenden Indikationsformulierungen (Abschnitt 4.1 der Fachinformationen) vor. MSD erkennt an, dass sich aufgrund dessen ein Interpretationsspielraum des Zulassungsstatus im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt, der die Auslegung in beide Richtungen offen lässt. MSD möchte daher auf folgende drei Aspekte hinweisen:</p> <p>Für Vinorelbin zeigt sich, dass die Fachinformation für die Darreichungsform Weichkapseln der Firma medac in Abschnitt 4.1 umfänglich das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom benennt [25]. Gemäß der Zulassungsdatenbank des BfArM (AMICe) basiert die Zulassung des Arzneimittels „Vinorelbin medac“ auf einem generischen Zulassungsantrag gemäß Art 10(1) der Richtlinie 2001/83/EC unter Bezugnahme auf das Referenzarzneimittel „NAVELBINE®“ [26]. Sowohl die zugelassene Indikation des Referenzarzneimittels „NAVELBINE®“ als auch übereinstimmend die zugelassenen Indikationen weiterer Generika [27] schränken die Anwendung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom auf das fortgeschrittene bzw. Stadium 3-4 ein. Aufgrund der aktuellen Abgaberegulungen in den Apotheken kann aus Sicht von MSD nicht gänzlich sichergestellt werden, dass jede:r Patient:in im frühen Stadium des NSCLC das spezifische Präparat von medac erhält.</p> <p>Cisplatin ist übergreifend angezeigt in Kombination mit anderen Zytostatika im Rahmen der Chemotherapie [8, 28]. Für die spezifische Kombination mit Paclitaxel ist anzumerken, dass die zugehörigen Fachinformationen übereinstimmend die Behandlung des NSCLC auf diejenigen Patient:innen einschränkt, für die eine potenziell kurative chirurgische Maßnahme und/oder</p>	<p>entsprechenden Fachinformationen zu den Wirkstoffen, wobei in den Fachinformationen eine Zulassung konkret für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht angegeben war.</p> <p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss wurde vom G-BA bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde, dem BfArM, eine Auskunft zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika hinsichtlich der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC angefragt. Diesbezüglich wurde vom BfArM mitgeteilt, dass bislang keine Arzneimittel für diese Indikation zugelassen sind, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.¹</p>

¹ BfArM. Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC. Antwortschreiben vom 19.01.2024.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Strahlentherapie nicht in Frage kommt [13, 29-32]. Aus Sicht von MSD ist der Zulassungsstatus für Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie des NSCLC, bei der anschließend eine Operation folgt bzw. prätherapeutisch zu mindestens angestrebt wird, somit fraglich.</p> <p>MSD weist in diesem Zuge ferner darauf hin, dass das Präparat PlatiCept 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Wirkstoff Cisplatin explizit als Palliativtherapie angewendet wird [33] sowie zum Stand des Stellungnahmeverfahrens seit dem 01. November 2023 gemäß Angaben der Lauer-Taxe in Deutschland außer Vertrieb ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 15	<p>Das IQWiG merkt an: „Beispielsweise werden Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgroße ≥ 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 Tumorgroße 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.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>MSD stimmt zu, dass sich aufgrund der Aktualisierung der TNM-Klassifikation von der 7. auf die 8. Edition der UICC insbesondere für die Stadien IB und III Änderungen ergeben haben. Ein Vergleich zeigt, dass es durch die Verwendung unterschiedlicher Versionen der TNM-Klassifikation zu einer geänderten Einstufung von NSCLC-Patient:innen kommen kann. So werden nach der 7. Edition der UICC Klassifikation Tumoren mit einer Größe von > 3 bis < 5 cm der Kategorie T2a zugeordnet und im Falle einer N0-Situation als</p>	<p>CheckMate 816 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird. 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.</p>

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorstadium IB klassifiziert. Gemäß aktualisierter UICC Klassifikation der 8. Edition werden diese Tumoren nun der Kategorie T2a und T2b zugeordnet und damit als Tumorstadium IB und IIA klassifiziert. Patient:innen mit Stadium IB (T = 4 cm) verbleiben daher sowohl nach UICC Klassifikation 7 als auch nach UICC Klassifikation 8 im Stadium IB. Zudem werden – wie auch vom IQWiG erläutert – Patienten mit Tumorklassifikation T3 und T4 und Lymphknotenklassifikation N2, die nach UICC Klassifikation 7 dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, nach UICC Klassifikation 8 nun neu in Stadium IIIB klassifiziert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Patient:innen mit einer Tumorgröße > 4 cm werden nach UICC Klassifikation 8 in das Stadium II eingruppiert, Patient:innen mit T = 4 cm verbleiben in Stadium IB.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., D.K.e.V.u.d.S.D.K. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.1 - Dezember 2022. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf. [Zugriff am: 05.06.2023].
2. Daly, M.E., N. Singh, N. Ismaila, M.B. Antonoff, D.A. Arenberg, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. 40(12): p. 1356-1384.
3. DGHO. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@pdf-latest?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>. [Zugriff am: 05.06.2023].
4. National Comprehensive Cancer, N. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer; version 3.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>. [Zugriff am: 09.05.2022].
5. Australian Government Cancer Council, A. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney (AUS): Cancer Council Australia. 2017. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer. [Zugriff am: 05.05.2022].
6. Group, N.M.-a.C. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014. 383(9928): p. 1561-71.
7. Pierre Fabre, P. Fachinformation NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 31.05.2022].
8. Hexal. Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.06.2023].
9. Medac. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.05.2022].
10. Accord. Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.06.2023].
11. Sanofi, G. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.05.2022].
12. Stadapharm. Pemetrexed STADA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.06.2023].

13. Bristol Myers, S. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.05.2022].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.5: Modul 3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4824/2018-03-16_2018-08-16_An12_5_Modul3.pdf. [Zugriff am: 05.06.2023].
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ergänzende Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 14.03.2023 zum Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5450/2023-03-14-PA-BMG_G-BA_Stellungnahme_2_ALBVVG.pdf. [Zugriff am: 05.06.2023].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6901/2023-08-01_Informationen-zVT_Nivolumab_D-966.pdf. [Zugriff am: 10.11.2023].
17. 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. Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2022].
18. 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. Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2022].
19. 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. Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6905/2020-10-01_AM-RL-XII_Avelumab_D-534_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.05.2022].
20. 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. Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit

- Trastuzumab und Capecitabin). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII Tucatinib D-654 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.05.2022].
21. 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. Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8493/2022-05-05_AM-RL-XII Pembrolizumab D-751-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8493/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-751-TrG.pdf). [Zugriff am: 11.05.2022].
 22. Archie VC, T.C., Jr., Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist*, 2004. 9(5):: p. 550-5.
 23. Foroulis CN, Z.P., Darwiche K, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Karapantzos I, et al., Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis*, 2013. 5 Suppl 4: p. 342-58.
 24. Hutchings HE, C.J., Westra J, Kuo YF, Okereke IC,. Treatment patterns and outcomes in patients with Pancoast tumors: a national cancer database analysis. *J Thorac Dis*, 2023. 15(1): p. 33-41.
 25. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Vinorelbin medac 20 mg / 30 mg / 80 mg Weichkapseln. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 26. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE® 20 mg/30 mg/80 mg Weichkapseln. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 27. Hexal. Vinorelbin HEXAL® Weichkapseln. 2023. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51015874_SPC_IT.pdf. [Zugriff am: 10.11.2023].
 28. Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A. Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10mg, 25mg, 50mg. 2018. [Zugriff am: 13.11.2023].
 29. TEVA GmbH. Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 30. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 31. onkovis GmbH. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 32. ratiopharm GmbH. Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 10.11.2023].
 33. PharmaCept GmbH. PlatiCept 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2020.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	09.11.2023
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Vorgangsnummer 2023- 08-01-D-966 Bristol-Myers-Squibb Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Disclaimer:</i> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	
<p>Am 1. November 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) (1).</p> <p>Opdivo® ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen (2).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Behandlung des NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung zu der Nutzenbewertung von Nivolumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.17 ff	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ und begründet dies mit einer nicht sachgerechten Umsetzung der ZVT in der pivotalen Studie CheckMate-816.</p> <p>Das IQWiG kritisiert einerseits, dass in der Studie CheckMate-816 alle eingeschlossenen Patienten eine neoadjuvante systemische Chemotherapie erhalten haben und eine simultane Strahlenchemotherapie in der Studie nicht angeboten wurde. Weiterhin kritisiert das IQWiG einen zu geringen Anteil an Patienten, die im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie das vom G-BA als zweckmäßig konkretisierte Therapieregime Cisplatin + Vinorelbin erhalten haben. Die weiteren im Vergleichsarm der Studie CheckMate-816 angebotenen Therapieregime Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom), Cisplatin + Docetaxel oder Carboplatin + Paclitaxel kommen laut IQWiG nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) aufgrund mangelnder Zulassung grundsätzlich nicht in Betracht (1).</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Roche schließt sich den Ausführungen von BMS zur ZVT im Abschnitt 3.1 des Dossiers im Wesentlichen an. Roche kritisiert am Vorgehen des IQWiG insbesondere die Nichtberücksichtigung von Carboplatin als alternative Platinkomponente zu Cisplatin.</p> <p>Es gibt einen relevanten Anteil Patienten, die aus einer Reihe von Gründen (Einschränkung der Nierenfunktion, kardiale oder neurologische Begleiterkrankungen) kein Cisplatin erhalten können. Für diese Patienten steht Carboplatin als weniger wirksame, aber besser verträgliche Alternative als Komponente der allgemein als Standard anerkannten Platin-Doublette zur Verfügung, und ist entsprechend in Leitlinien für Patienten mit Kontraindikationen gegen Cisplatin empfohlen (3).</p> <p>Aus den folgenden Gründen sieht Roche eine Platin-Doublette unter Verwendung von Carboplatin als geeignete Umsetzung der ZVT an:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Gründe für die Nicht-Eignung von Probanden für Cisplatin wurden im Rahmen der Studie dokumentiert (4). - Nach dem BSG-Urteil im Februar 2023 wurden mit dem Beschluss im Bundestag vom 23.06.2023 (Änderungen in § 35a Absatz 1 Satz 8 SGB V und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV) Fallkonstellationen bestimmt, in denen der G-BA die 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie zur neoadjuvanten Behandlung:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweckmäßigkeit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln unabhängig von der Durchführung des Verfahrens nach § 35c Absatz 1 ("Off-label-Liste") im Beschluss über die Nutzenbewertung feststellen kann. Off-label Therapien können nach (3) als ZVT herangezogen werden, wenn sie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche regelhaft den zugelassenen Arzneimitteln vorzuziehen sind. Dies ist aus Sicht von Roche für Carboplatin im Fall von Nicht-Eignung für Cisplatin der Fall.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Therapie mit Carboplatin wird vom G-BA für das fortgeschrittene NSCLC auch in der Anlage VI zur Arzneimittelrichtlinie erwähnt (5). <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Argumentation zur ZVT im Abschnitt 3.1 des Dossiers ist zu berücksichtigen. Insbesondere das Chemotherapie-Regime Carboplatin + Paclitaxel sollte aus Sicht von Roche als sachgemäße Umsetzung der ZVT anerkannt werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.19 ff	<p>Effekt beim Gesamtüberleben & ereignisfreien Überleben</p> <p>Wie das IQWiG in der Nutzenbewertung feststellt, werden in der Studie CheckMate-816 relevante Vorteile der Kombinationstherapie mit Nivolumab gegenüber der alleinigen platinbasierten Chemotherapie beim Gesamtüberleben gezeigt, aus denen sich ein erheblicher Zusatznutzen ergebe. So wird das Sterberisiko der Patienten um fast zwei Drittel reduziert. Die Risikoreduktion um 50% beim ereignisfreien Überleben durch Nivolumab bleibt vom IQWiG jedoch unkommentiert.</p> <p>Das komplette Ignorieren dieser Evidenz durch das IQWiG aufgrund der o. g. Abwägungen zur ZVT ist aus Sicht von Roche nicht akzeptabel.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Roche steht daher auf dem Standpunkt, dass der klinisch relevante und deutliche Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie vom G-BA festgestellt werden sollte.</p>	<p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CheckMate 816 für die PD-L1-positive Teilpopulation ohne eine Einschränkung in Bezug auf die Vergleichstherapien der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden von dem pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studie CheckMate 816 vorgelegt.</p> <p>In den Studienergebnissen zeigen sich deutliche Vorteile in den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Scheitern des kurativen</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieansatzes“. Zudem lässt sich ein Vorteil bei den Nebenwirkungen feststellen. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Effekte weisen insgesamt auf eine deutliche Verbesserung hin, die mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erzielt werden kann. Vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht sicher quantifizieren. Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2023.
2. BMS. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
3. S3 Leitlinie Version 2.2 Juli 2023. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.
4. EPAR assessment report. Opdivo; INN-nivolumab.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).

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

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von zwei systemischen Chemotherapien oder einer simultanen Strahlenchemotherapie fest. Ergänzend verweist der G-BA darauf, dass in den vorliegenden Leitlinien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimittel genannt werden. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wird dies mit der nicht hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen insb. durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Verbesserung des ereignisfreien Überlebens in einem kurativen Therapieansatz</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2023
von 10:00 Uhr bis 11:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dauber

Frau Dr. Hartmann

Frau Böhm

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Potzner

Herr Bartsch

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

Frau Berning

Frau Holzer

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

Frau Hecker

Herr Funk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Herr Dr. Ebsen

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

Frau Dr. Lucas

Frau Petelkau

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, und deshalb machen wir wieder Anhörungen. Das Leben ist unerbittlich. Auch wenn es langsam auf Weihnachten zugeht, haben wir heute acht Anhörungen und morgen zwei. Insofern ist das ein wunderbarer Wochenbeginn.

Wir beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie in einer gemeinsamen Stellungnahme, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma AG.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Dauber, Frau Dr. Hartmann und Frau Böhm, für die AIO Herr PD Dr. Eberhardt, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, für Roche Pharma Frau Berning und Frau Holzer, für MSD Sharp & Dohme Frau Hecker und Herr Funk, für AstraZeneca Frau Fimm und Herr Dr. Ebsen, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Frau Petelkau und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach machen wir unsere Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das von BMS?

Frau Böhm (BMS): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Recht herzlichen Dank für die Gelegenheit, einige einleitende Worte zu sagen, insbesondere zu den Punkten, die aus unserer Sicht für die heutige Diskussion zur Nutzenbewertung von Nivolumab zentral sind. Bitte lassen Sie mich zunächst das Team an meiner Seite vorstellen: Frau Dr. Dauber wird die Fragen zu medizinischen Aspekten beantworten. Frau Dr. Hartmann wird auf die Fragen zum Dossier eingehen. Ich bin Doris Böhm. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb Deutschland den Bereich Biostatistik und nehme gerne statistische und methodische Fragen.

Wir sprechen heute über Nivolumab im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC. Die neoadjuvante Therapie gefolgt von der Resektion des Tumors ist in diesem Stadium kurativ intendiert. Nivolumab ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent und einem hohen Rezidivrisiko. Basis der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Studie CheckMate 816, die die

Kombination von Nivolumab und einer platinbasierten Chemotherapie mit einer alleinigen platinbasierten Chemotherapie vergleicht.

Die Ergebnisse dieser Studie sind außergewöhnlich und zeigen einen sehr deutlichen Vorteil von Nivolumab plus Chemotherapie. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben liegt bei 0,37 und weist eine Risikoreduktion von 63 Prozent aus, ein Effekt, der vom IQWiG in seinem Ausmaß als erheblich interpretiert wird. Auch der Effektschätzer für das ereignisfreie Überleben EFS zeigt mit 0,5 einen sehr deutlichen Vorteil für Nivolumab plus Chemotherapie und ist zu übersetzen als eine Risikoreduktion des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes um 50 Prozent. Diese positiven Effekte der Nivolumab-Therapie gehen nicht zulasten der Verträglichkeit. Das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse von Grad 3 oder höher ist im Nivolumab-plus-Chemotherapie-Arm sogar signifikant reduziert.

All diese höchst positiven Resultate werden in der Dossierbewertung des IQWiG allerdings nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist primär die Engerfassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge des BSG-Urteils. Die zuvor für diese Indikation festgelegte Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer simultanen Strahlenchemotherapie, umfasste für die Option der neoadjuvanten Chemotherapie damals noch alle etablierten Cisplatin-basierten Kombinationen. Diese Therapien stehen in der Studie 816 im Vergleichsarm zur Auswahl. Mit Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als neoadjuvante Chemotherapie allerdings nur noch Cisplatin plus Vinorelbin und für das fortgeschrittene Stadium Cisplatin plus Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt. Laut G-BA sind nur diese beiden Kombinationen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Alle weiteren Chemotherapien sind infolge des BSG-Urteils nicht mehr Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir interpretieren den Zulassungsstatus von Cisplatin an dieser Stelle anders und halten eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher für unabdingbar. Die Zulassung von Cisplatin für das NSCLC beschränkt sich aus unserer Sicht nicht auf einen bestimmten Kombinationspartner. Gemäß Fachinformation ist Cisplatin im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika für das NSCLC zugelassen. Damit sind aus unserer Sicht alle etablierten Kombinationspartner umfasst. Darüber hinaus sehen wir neben Cisplatin auch Carboplatin zulassungsüberschreitend als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an, nämlich für solche Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten nicht für Cisplatin geeignet sind. Auch in den Leitlinien werden als neoadjuvante Chemotherapie Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bzw. Etoposid genannt. Insgesamt sollte daher als neoadjuvante Chemotherapie aus unserer Sicht sowohl Cisplatin als auch Carboplatin mit allen etablierten Kombinationspartnern in einer patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Abschließend möchte ich noch auf die neoadjuvante Radiochemotherapie Bezug nehmen, die neben der neoadjuvanten Chemotherapie als Teil der patientenindividuellen Therapie festgelegt wurde. Laut den Leitlinien wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Pancoast-Tumor bevorzugt eingesetzt. Für alle anderen Patientinnen und Patienten wird in der Versorgung vorwiegend eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass die im Vergleichsarm der CheckMate 816-Studie zur Auswahl stehenden Therapien aus unserer Sicht der Zulassung entsprechen, den

Leitlinienempfehlungen folgen und das widerspiegeln, was wir in der Versorgungsrealität in Deutschland sehen. Mit der Studie CheckMate 816 liegen somit bewertbare Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden sollten. Mit Nivolumab, Professor Hecken, Sie haben es gesagt, ist nun erstmals eine Therapie für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC zugelassen. Die Behandlung mit Nivolumab bietet Patientinnen und Patienten einen Zusatznutzen in erheblichem Ausmaß im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, herzlichen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu sagen. Wir freuen uns darauf, die angesprochenen sowie weitere Themen mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Böhm, für die Einführung. Ich beginne sofort mit einer Frage an die Kliniker. Die entscheidende Frage ist Cis versus Carbo. In der Stellungnahme und in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme erläutern Sie mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass aus Ihrer Sicht eine platinbasierte Chemotherapie, auch auf der Basis von Carboplatin-basierten Kombinationstherapien ein Mittel der Wahl sei. Sie führen aus, Ziel sei es, die Patienten so gut und so schnell wie möglich zur Operation zu bringen und schreiben, dass mit Blick auf die höhere Toxizität von Cisplatin in vielen Zentren regelhaft Carbo in Kombination mit modernen Drittgenerationszytostatika eingesetzt würde.

Vielleicht können Sie uns aus Ihrer Sicht erläutern, wie sich der Therapiestandard für die neoadjuvante Behandlung im vorliegenden Behandlungsbild darstellt und welche Kriterien für die Behandlungsentscheidung maßgebend sind. Auf die Toxizität habe ich schon hingewiesen. Danach hätte ich noch eine Frage zu den methodischen Anmerkungen, die Sie zur CheckMate machen, aber ich glaube, das ist der entscheidende Punkt. Jetzt machen wir es in der Reihenfolge. Ich hatte als erstes Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Griesinger und danach Herrn PD Dr. Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ich greife Ihre Einleitung auf: Auch für uns fängt die Woche gut an. Wir denken in der Tat, dass die Ergebnisse zur präoperativen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eines der Highlights dieses Jahres waren. Hazard Ratios von unter 0,5 sehen wir im kurativen Anspruch leider selten. Insofern gibt es erst einmal Begeisterung. Der kritische Wissenschaftler fragt sich zuerst: Ist das Ganze plausibel? Man muss sagen, es ist plausibel. Wir haben sechs Immuncheckpoint-Inhibitoren, die inzwischen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen sind. Wir kennen Risikofaktoren einschließlich der Expression von PD-L1. Das Ganze ist grundsätzlich plausibel.

Die Diskussion, die Sie gerade aufnehmen, Herr Hecken, ist die, die wir seit fast zehn Jahren führen, immer in derselben Konstellation, nämlich die Frage Wissenschaft und Versorgung in Deutschland. Da geht es um Carboplatin versus Cisplatin und die beste Vergleichskombination. In der Versorgung ist Carboplatin sehr breit eingesetzt, weil die Daten gut sind, mindestens gleichwertig mit Cisplatin, und weil die Verträglichkeit so gut ist, dass es gut handhabbar ist, zum Beispiel auch im ambulanten Setting. Das Problem mit Cisplatin ist vor allem die Toxizität. Der Hauptpunkt dabei ist, dass die große Mehrzahl der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Komorbiditäten hat. Diese sind im Wesentlichen durch den Risikofaktor Rauchen oder durch die Erkrankung selbst bedingt. Das heißt, diese Patienten sind nur etwas eingeschränkt, mit viel Flüssigkeit belastbar, haben tendenziell eine Niereninsuffizienz und dadurch leider die Schwachpunkte bei Diagnose, die eine Cisplatin-

Therapie schwierig machen. Das ist der Grund, warum sich viele Zentren für Carboplatin entschieden haben, um den Standard intern so hoch wie möglich zu halten.

Das spricht überhaupt nicht gegen Cisplatin. Cisplatin wird auch von vielen Zentren eingesetzt, weil es entsprechend etabliert ist. Hauptnebenwirkung von Carboplatin ist die Zytopenie, zum Beispiel Neutropenie oder Thrombozytopenie, also eine Neutropenie mit Infektneigung. Das ist verglichen mit Cisplatin aber das relativ kleine Risiko. Deshalb gibt es in Deutschland eine Tendenz, Carboplatin sogar etwas häufiger als Cisplatin einzusetzen. Dass das Urteil des BSG dem nicht ganz folgte, haben wir im Sommer schmerzhaft erfahren. Das ist eine schwierige Diskussion. Das ist erst einmal die Antwort. Ich glaube, wir kommen nachher noch zur Strahlentherapie, das werde ich dann anfügen. Aber sonst würden wir genau das bestätigen, was Sie in der Einleitung schon gesagt haben. Die Versorgung entspricht nicht dem jetzt geforderten Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann Ihnen nur beipflichten. Das oberste Ziel in der neoadjuvanten Situation ist es, den Patienten zur Operation zu bringen. Das muss gelingen. Wenn man Sorge hat, dass der Patient mit Cisplatin Toxizitäten bekommt, dass er es nicht zur Operation schafft, dann nimmt man Carboplatin, und die meisten Zentren nehmen tatsächlich Carboplatin. Ich verweise auf die Studien, insbesondere die amerikanischen Studien, zum Beispiel eine Studie von Frau Pister, die komplett mit Carboplatin durchgeführt worden ist, sodass selbstverständlich auch Phase III-Studiendaten mit Carboplatin vorliegen. Wie gesagt, das ist das oberste Ziel.

Die Zentren, die Cisplatin einsetzen, setzen es in der Regel wegen der Toxizität nicht in der zugelassenen Dosierung ein, nämlich Tag 1 75 Milligramm pro Quadratmeter, sondern konzidieren ganz klar, dass sie es splitten. Das heißt zum Beispiel 50 Milligramm pro Quadratmeter Tag 1 und 8 oder vielleicht sogar 20 Milligramm pro Quadratmeter Tag 1 bis 4, um auf die entsprechende Dosierung zu kommen. Cisplatin am Tag 1 gegeben ist eine super toxische Kombination und wird deshalb in der Breite der Versorgung nicht eingesetzt. In der adjuvanten Therapie sind die Cisplatin-Daten extrem überzeugend. Selbst hier ist es fifty/fifty, dass Cisplatin und Carboplatin eingesetzt werden und in der neoadjuvanten Situation, also präoperativ, wo die Patienten unbedingt zur Operation gebracht werden sollen, wird in der Versorgungsrealität überwiegend Carboplatin eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich will für diejenigen, die mich kennen, ganz bewusst nicht auf die Diskussion Cis versus Carbo eingehen. Das haben die anderen beiden gemacht. Ich will etwas anderes sagen, das vielleicht für die Stellungnahme des IQWiG wichtig ist. Uns muss klar sein, dass das hier eine extrem heterogene Patientenpopulation ist. Wir haben in Essen 1991 angefangen, Patienten im Stadium III vorzubehandeln. Was über die Jahre klar geworden ist, ist die ausgeprägte Heterogenität, die Heterogenität im Stadium III, die sich mittlerweile auch im Staging darstellt. Im Stadium II hat die Heterogenität auch zugenommen, weil wir mittlerweile EBUS machen. Das heißt, unsere interventionellen Pneumologen machen routinemäßig strukturierten EBUS, systematischen EBUS. Das heißt, wir haben heute ganz andere Aussagen über die Patienten, als wir sie zum Beispiel 1991 oder 2001 hatten, als wir noch die Mediastinoskopie gemacht haben. Mittlerweile wird EBUS gemacht. Das sind ganz

andere Patientenkollektive, die dabei herauskommen, weil wir viel mehr über die Lymphknoten wissen.

Das Entscheidende für ein multimodales Therapiekonzept, sage ich einmal, ist, dass die Patienten in der Tumorkonferenz primär von allen gemeinsam gesehen werden. Da ist der interventionelle Pneumologe dabei, da ist der Onkologe dabei, der Thoraxchirurg und der Strahlentherapeut. Wir haben mit dem Nuklearmediziner auch noch die PET-CT-Daten, die wir dazu brauchen. Dann wird eine gemeinsame Entscheidung getroffen. Eine der wichtigsten Entscheidungen ist, initial festzulegen, ob das Konzept, das wir machen wollen, ein Konzept ist, das in Richtung Operation gehen kann. Dazu muss der Thoraxchirurg Stellung nehmen. Oder ist es ein Konzept, das eher in die definitive Strahlentherapie region geht? Das ist eine sehr sensible Festlegung, die initial gemacht wird. Diese Festlegung wird meistens, wenn eine Induktion gemacht wird, nach der Induktion gegengecheckt. Das heißt, dann sitzt man noch einmal zusammen und schaut sich die Bilder im Verlauf an. Wie hat das CT angesprochen? Manchmal sogar, wenn eine Strahlentherapie geplant ist, noch ein weiteres PET-CT. Dann wird festgelegt, was das beste Vorgehen für den Patienten ist.

Das ist also eine sehr individuelle Entscheidungsfindung, die nur unter der Anleitung der Tumorkonferenz gemacht werden kann. Wenn wir eine Studie wie die 816 sehen, ist primär schon entschieden worden, dass diese Patienten in Richtung Operation gehen können. Das heißt, da haben die Thoraxchirurgen gesagt, okay, das könnten wir hinterher operieren. Es sieht so aus, als ob man es machen kann. Das ist mir ganz wichtig. Deshalb ist es extrem schwierig, zum Beispiel die Evidenz aus den großen randomisierten Studien – – Die ist immer wieder festgelegt, was ist denn primär geplant gewesen. Die SAKK-Studie hat primär eine Operation geplant und ganz andere Patienten eingeschlossen. Die hat nur eine Induktionschemotherapie gemacht.

Wir hatten damals kontrolliert definitive Chemo-Strahlentherapie versus Induktionschemo, Chemo, Strahlen und Operation. Auch das waren Patienten, die eher für die Operation gedacht waren. Zum Beispiel gibt es in nordamerikanischen Studien viele, die in die Richtung der definitiven Chemo-Strahlentherapie gingen. Bei den definitiven Chemo-Strahlentherapiestudien ist das mediastinale Staging nicht ausgedehnt gemacht worden. Das sind die großen Schwierigkeiten. Diese Heterogenität muss man berücksichtigen. Die hat unserer Meinung nach das IQWiG in dieser Entscheidung nicht berücksichtigt. Wir haben das in der Leitlinie sehr offen formuliert, weil es etwas ist, das man in der Leitlinie nicht so darstellen kann, weil der Tumorboardbeschluss ein sehr individueller ist, wie Frank Griesinger gesagt hat, der sich auch anhand der Komorbiditäten festlegt. – Jetzt habe ich lange genug geredet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Müller, Sie haben Ihre Frage zurückgezogen. Ich frage an der Stelle in die Runde, an die Bänke, an die Patientenvertretung: Gibt es zum Komplex Cis/Carbo Fragen? Dann würde ich das an der Stelle abarbeiten. Oder Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann stelle ich eine zweite Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf mögliche methodische Schwächen der 816-er-Studie hingewiesen. Insbesondere weisen Sie darauf hin, dass wir hier eine relativ niedrige R0-Rate der Operationsergebnisse in der Studie im Vergleich zur deutschen Versorgung, zum Versorgungskontext haben. Können Sie uns diesen Kritikpunkt etwas näher erläutern? – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann damit anfangen. Wir haben ausnahmsweise – das haben Sie sicher festgestellt – eine Stellungnahme zusammen mit den Thoraxchirurgen

erarbeitet, weil es, wie Herr Eberhardt sehr sorgfältig ausgeführt hat, extrem wichtig ist, dass man gemeinsam initial die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie fällt. Das gilt vielleicht nachher auch für die Patienten, die möglicherweise für eine Strahlentherapie geeignet wären. Der kritische Punkt ist hier, dass das gemeinsam gemacht wird und dass die Chirurgen genau diese Entscheidung fällen. Herr Griesinger hat die Zahlen dazu gleich noch.

Die in Deutschland an dieser Studie beteiligten Chirurgen haben alle eine Operation möglich gemacht. Das heißt, die Rate von Operationen in Deutschland ist sehr hoch gewesen. Das ist ganz wichtig. Es geht zwar auch um die R0-Rate, aber es geht vor allem darum, dass, weil nicht sorgfältig überwacht wird, ein Patient durchrutscht. Es spricht nicht jeder auf die Therapie an. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die progredient sind und die sehr früh identifiziert werden müssen. Die größte Angst der Thoraxchirurgen ist, dass sie einen Patienten nach der Therapie in ein Stadium bekommen, in dem sie nicht mehr operieren können. Deshalb ist bei diesen Patienten dieses enge Überwachen notwendig. Deshalb ist dieses hochqualifizierte Tumorboard notwendig, wo Patienten engmaschig zwischendurch gesehen werden, um auszuschließen, dass sie einen Progress der Erkrankung haben. – Frank, magst du die Zahlen direkt erläutern, wenn es für Sie okay ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Griesinger hat sich sowieso gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich denke auch, dass die Auswahl der Patienten das Entscheidende ist. Wir alle haben jetzt neoadjuvante Studien gemacht. Ich kann für unser Zentrum sagen, dass es jeder Patient, der neoadjuvant behandelt und entsprechend sorgfältig ausgewählt worden ist, zur Operation geschafft hat; bis auf einen Patienten, der leider Gottes im Rahmen der neoadjuvanten Therapie an einem Herzinfarkt gestorben ist. Dann kann man nicht mehr operieren. Das ist klar, wenn er im Laufe der neoadjuvanten Therapie verstorben ist. Den Herzinfarkt hätte er vermutlich sogar intraoperativ, wenn er primär operiert worden wäre, erlitten. Das ist die einhellige Meinung der deutschen Zentren, die an verschiedenen neoadjuvanten Studien teilgenommen haben, und auch der österreichischen Kollegen, mit denen wir kürzlich einen Austausch hatten.

Es gibt eine Studie, die in Essen läuft, die nur mit einer neoadjuvanten Immuntherapie läuft. Hier sind ebenfalls 100 Prozent aller Patienten zur Operation gekommen. Insofern glauben wir ganz klar, und das wird auch von den Vortragenden der Studien bestätigt, dass Patienten eingeschlossen worden sind, die nicht primär operabel waren, sondern potenziell operabel geworden sind, wenn sie denn angesprochen hätten. Dann gibt es den einen oder anderen Patienten, der nicht operiert werden konnte. Das ist, glaube ich, ganz klar. Das heißt, die gute Auswahl der Patienten ist das A und O. Wenn man die gute Auswahl trifft, dann sind die Raten, die wir in den Studien haben, von 20 Prozent, die es nicht zur Operation schaffen, für deutsche Verhältnisse, für unsere Verhältnisse, für die Verhältnisse in den Krebszentren sicherlich nicht substantiierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Griesinger. – Herr Eberhardt, Ergänzungen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Nein, das würde ich auch so sehen. Bei den internationalen randomisierten Studien, zum Beispiel bei den Intergroupstudien in Nordamerika, gab es Toxizitäten, die wir in Deutschland nicht gesehen haben. Die hatten zum Beispiel 25 Prozent Todesfälle bei Pneumonektomien, was in Deutschland unmöglich wäre. Das ist ein Zeichen dafür, dass in Deutschland im größeren Setting – wir meckern zwar immer rum – die Thoraxchirurgie exzellent gut ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen zu dem Komplex? – Ich habe jetzt Herrn Hastedt vom GKV-SV und Frau Pitura von der KBV. Herr Hastedt, bitte.

Herr Hastedt: Guten Morgen! Dazu würde ich gerne nachfragen. Herr Griesinger, Sie haben eben gesagt, dass aus Ihrer Sicht in der Studie auch potenziell operable Patientinnen und Patienten waren und dies die hohe Rate an nicht erfolgreichen Resektionen bedingen könnte. Aber das ist am Ende nicht das Label. Die Zulassung bezieht sich hier schlussendlich auf resektable Patientinnen und Patienten. Gibt es konkrete Angaben, wie die Resektabilität zu Studienbeginn eingeschätzt wurde?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Darf ich das gleich beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn Sie mit Chirurgen sprechen, und die EORTC hat kürzlich versucht, alle Chirurgen an einen Tisch zu bringen, und zu sagen, was ist resektabel? Wenn Sie zehn Chirurgen fragen, bekommen Sie elf unterschiedliche Meinungen. Das heißt, die Resektabilität ist tatsächlich im Auge des Chirurgen zu betrachten. Es gibt Chirurgen, da muss man aufpassen, dass sie nicht zu viel operieren, und es gibt Chirurgen, die muss man zum Jagen tragen. Deshalb ist das, glaube ich, das, was Herr Eberhardt und Herr Wörmann gerade gesagt haben. In jeder Tumorkonferenz muss das individuell entschieden werden. Da kommt auch die individuelle Operationsfreudigkeit des Chirurgen in Betracht.

Wenn Sie einmal schauen, wie die Verteilung in der 816 war, zum Beispiel was Plattenepithelkarzinome angeht, die überzufällig häufig vertreten waren und die typischerweise zentral sitzen und damit eher schwieriger zu operieren sind, dann ist dadurch zu begründen, dass Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen man in der Tumorkonferenz gesagt hat, wenn der gut anspricht, bekommen wir ihn vermutlich zur Operation. Aber so bekommen wir ihn momentan nicht zur Operation. Das war für die Studienzentren, die weltweit gewesen sind, ein attraktives Konzept, Patienten zur Operation zu bringen. So erschließt sich das. Wenn man mit den Kollegen spricht, dann bestätigen sie, dass hier Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen die Ein- und Ausschlusskriterien vermutlich etwas gedehnt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Hastedt, Nachfrage oder okay?

Herr Hastedt: Ja, ich wollte nachfragen, wie Sie beurteilen, ob die hohe Rate an erfolglosen Operationen mit der grundsätzlichen Entscheidung für eine neoadjuvante Behandlung zusammenhängen könnte; denn nach wie vor ist es in Deutschland so, dass bei primär resektablen Tumoren die direkte Resektion und eine anschließende adjuvante Therapie die mehrheitlich eingesetzte Therapiestrategie ist. Dafür gibt es auch mehr Evidenz als für die neoadjuvante Behandlung. Wie Sie vorhin beschrieben haben, beinhaltet die neoadjuvante Behandlung das Risiko, dass unter der Behandlung ein Progress hin zu Inoperabilität stattfindet. Das heißt, die Frage wäre: Wie genau wird bei primär resektablen Tumoren und den Patientinnen und Patienten im guten Allgemeinzustand die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen? Gibt es dafür harte Kriterien? Welche Zielpopulation haben wir hier im Anwendungsgebiet? Kann diese grundsätzliche Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie auch ein Grund für die hohe Rate an erfolglosen OP sein?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn ich das auch gleich beantworten darf: Wir haben schon seit vielen Jahren in den *Onkopedia*-Leitlinien geschrieben, dass, wenn präoperativ klar

ist, dass eine systemische Therapie notwendig ist, und wenn präoperativ klar ist, dass das Risiko, dass der Patient die adjuvante Therapie nicht bekommt, eine neoadjuvante Therapie gemacht werden soll. Zum Beispiel bei Patienten, bei denen klar ist, dass sie pneumonektomiert werden müssen, ist die Adhärenz oder Compliance der adjuvanten Therapie sehr niedrig. In dem Zusammenhang würde ich betreffs der Durchführung der adjuvanten Chemotherapie gerne einmal auf die Zentren hinweisen.

In Krebszentren, die von der DKG zertifiziert sind, beträgt die Rate an adjuvanter Chemotherapie bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen sollten, 28 Prozent. Unter einem Drittel der Patienten bekommt die eigentlich von den Leitlinien vorgeschlagene oder festgelegte Therapie. Womit hängt das zusammen? Viele Patienten schaffen es nach der Operation nicht, in einem Zustand zu sein, dass man eine adjuvante Chemotherapie durchführen kann. Dies ist sozusagen die Beauty der neoadjuvanten Therapie, weil Sie hier bei etwa 95 Prozent der Patienten – das ist in der Studie gezeigt worden – die Chemotherapie in den Patienten hineinbekommen. Das heißt, wenn Sie ein Stadium haben, wo Sie überzeugt sind, der braucht für die Kuration eine systemische Therapie, ist die Wahrscheinlichkeit, das in den Patienten hineinzubekommen, in der Neoadjuvanz viel höher. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist: Wie sieht es mit der Immuntherapie aus? Die Chemotherapie und die Strahlentherapie sind, egal ob Sie die neoadjuvant oder adjuvant machen, vergleichbar. In vielen Daten, sowohl beim Lungenkarzinom, beim Mammakarzinom, bei allen möglichen Erkrankungen ist die Chemotherapie adjuvant oder neoadjuvant gleich. Beim Lungenkarzinom ist die Chemotherapie etwas unterschiedlich, weil dort die Compliance oder die Therapie-Adhärenz eine große Rolle spielt, weil es kranke Patienten sind, deshalb ist neoadjuvant besser als adjuvant.

Die Immuntherapie hat aber eine viel höhere Wirksamkeit, wenn der Tumor noch drin ist, sprich: in der Neoadjuvanz als in der Adjuvanz. Hier gibt es Daten beim Melanom, die das mit der Hazard Ratio von 0,58 eindeutig gezeigt haben. Das soll jetzt die etwas längere Ausführung zu Ihrer Frage sein, wie wir das zuteilen. Auf Ihre Frage, ob die neoadjuvante Therapie, Chemoimmuntherapie einen entscheidenden Anteil daran hat, dass Patienten nicht zur Operation gekommen sind, würde ich aus meiner Sicht klar mit Nein antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Jetzt Herr Dr. Eberhardt. Bitte schön.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Was Herr Griesinger gerade gesagt hat, ist ein wichtiges Argument. Ich will sagen, es gibt auch andere Gründe. Resektabel heißt resektabel. Natürlich kann das in der Tumorkonferenz initial festgelegt werden, aber es gibt viele Gründe, zum Beispiel aufgrund der Komorbiditäten, die Systemtherapie vorzuziehen. Ich will daran erinnern, dass wir zunehmend bei über 5 Prozent der Patienten primär im initialen, wenn gut durchgeführt, im Staging-CT eine Lungenembolie diagnostizieren. Das liegt daran, dass die Imaging-Verfahren besser geworden sind, das Bolus-Tracking ist besser, und wir sehen häufig tatsächlich paraneoplastische Lungenembolien. Das sind Patienten, bei denen es sogar sinnvoll sein kann. Da würden wir auf jeden Fall entscheiden, primär mit der Systemtherapie anzufangen. Wenn man die Patienten primär operiert, dann sterben sie intraoperativ anhand des Risikos dieser Lungenembolie und möglicherweise an daraus folgenden paraneoplastischen Problemen.

Aufgrund des Komorbiditätsprofils gibt es immer wieder Situationen, die unsere Entscheidung in eine bestimmte Richtung drängen. Was ich damit sagen will, ist, das ist genau der Grund,

warum wir zusammensitzen und das gemeinsam entscheiden. Wirklich harte Fakten, das hat Frank dargestellt, sind sehr schwierig hineinzubekommen. Das ist eine Entscheidung, die sich multifaktoriell darstellt. Hinzu kommt immer auch die Erfahrung des Zentrums. Am Ende des Tages wird es immer so sein, dass die Entscheidungen etwas anders fallen, je nachdem, wie die Erfahrung des Zentrums ist. Ich glaube, das kann man nicht weiter objektivieren. Sie haben Recht, schön wäre es, wenn man es objektivieren könnte, aber ich warne davor, das in irgendwelchen Strichlisten abzuarbeiten. Damit werden wir nicht klarkommen, sondern wir müssen manchmal sehr individuell entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Hastedt: Ja, ein Teil schon. Ich habe mitgenommen, es ist nicht sehr konkret, was die Entscheidungskriterien angeht, sondern eine sehr individuelle Entscheidung. Aber ich hatte noch gefragt, ob es Zahlen gibt, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie aufgrund Progress unter neoadjuvanter Therapie nicht die OP bekommen konnten. Vielleicht noch eine Anmerkung zu Herrn Griesinger oder eine Rückfrage: Sie haben gesagt, dass viele Patientinnen und Patienten adjuvant keine Chemotherapie mehr bekommen konnten. Hier in der Studie waren aber ausdrücklich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die primär resektabel und in einem guten Allgemeinzustand waren. Würde das auf die auch zutreffen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe gerade die Daten der Krebszentren bei einer primären Operation genannt. Das waren Versorgungsdaten, die wir von Onkozeit und der Deutschen Krebsgesellschaft haben, die die Versorgungsrealität in spezialisierten Zentren widerspiegeln, um Ihnen zu verdeutlichen, dass die systemische Therapie, wenn sie notwendig ist, in der adjuvanten Therapie eingesetzt wird, nur bei 28 Prozent der Patienten eingesetzt wird, hingegen die neoadjuvante Therapie mit drei Zyklen zu 95 Prozent in der Studie durchgeführt werden konnte. Insofern sind diese Daten, glaube ich, für die Versorgung der Patienten relevant. Wenn Sie eine systemische Therapie brauchen, bekommen Sie die in den Patienten viel besser hinein, wenn Sie das neoadjuvant machen, als wenn sie das adjuvant machen.

Es ist völlig klar, dass die Patienten in der Studie keine adjuvante Therapie bekommen sollten. Das betrifft selbstverständlich auch Patienten in der Versorgungsrealität, die so fit sind, dass man sie operieren kann. Normalerweise würden wir sagen, wer operiert werden kann, kann auch eine adjuvante Chemotherapie bekommen, aber die Realität ist eben eine ganz andere. Die werden operiert, bekommen aber keine adjuvante Chemotherapie. Ich hoffe, dass die Frage damit beantwortet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt.

Herr Hastedt: Jein. Ich meine, es ging darum, dass in den Krebszentren, was Sie gerade beschrieben haben, die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich weniger gesund waren und einen schlechteren Allgemeinzustand hatten, als die in der Studie. Aber belassen wir es dabei. Meine zweite Frage war noch, ob es Zahlen gibt, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund Progress unter der neoadjuvanten Therapie inoperabel geworden sind.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Daten sind aus vielen Studien zusammengetragen und liegen zwischen 6 und 9 Prozent.

Herr Hastedt: Ich meine, hier in der vorliegenden Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU etwas dazu sagen? – Frau Dauber, Sie haben sich ohnehin zu den OP gemeldet, und Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, fange ich mit den Zahlen in der Studie an. In beiden Armen waren es unter 10 Prozent, also 5,6 Prozent im Nivo-Chemo-Arm, 9 Prozent im Vergleichsarm, die aufgrund einer Progression der Erkrankung nicht zur OP antreten konnten. Den vorwiegenden Teil der Unterschiede, die diesen EFS Endpunkt ausmachen, sieht man in Form der qualifizierenden Ereignisse Rezidiv nach geglückter R0-Resektion. Hier haben wir einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, und hier sind auch die Häufigkeiten um einiges höher als bei den anderen Ereignissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt, Sie haben sich noch zu dem Komplex gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja, vielleicht um das zu ergänzen: Diese Diskussion haben wir seit 1991 mit den Thoraxchirurgen geführt, die uns immer wieder gesagt haben, na ja, da sind Leute progredient, die werden nicht operiert, die können nicht kurativ behandelt werden. Das muss man sagen. Wenn ein Patient nicht auf eine Chemotherapie anspricht, dann ist klar, dass die adjuvante Chemotherapie bei ihm nicht wirken wird. Das heißt, er hat sowieso eine schlechtere Prognose. Bei der Immuntherapie ist es genauso. Die Patienten bekommen hier zusätzlich eine Immuntherapie. Wenn sie unter Chemo und Immun progredient sind, dann haben diese Patienten sowieso eine super schlechte Prognose. Bei denen können sie machen, was sie wollen. Die können sie operieren. Die heilen sie damit nicht. Die haben eine minimal residuelle Erkrankung, die sie letztlich umbringt. Bei diesen 5 bis 10 Prozent der Patienten müssen wir uns in Zukunft etwas ganz anderes überlegen, aber das sind vielleicht unsere Enkel, die sich damit beschäftigen. Das können wir jetzt nicht lösen. Wir lösen jetzt eine Situation, die sich uns stellt, und das ist die Situation, dass wir für 95 Prozent eine sehr gute Möglichkeit haben. Gegen diese Diskussion, die uns die Thoraxchirurgen immer wieder aufoktroiert haben, sind wir mittlerweile gut gefeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich würde das ergänzen. Wir haben vor 25 Jahren die Diskussion gehabt und damals für die adjuvante Therapie entschieden. Das war aber auch eine Zeit, in der wir kein PET-CT, kein EBUS und EUS hatten, sodass das präoperative Staging schwierig war. Damals haben wir es verloren, der Kampf zwischen Neoadjuvanz und Adjuvanz ist damals für die adjuvante Therapie ausgegangen. Wenn man sich die internationale Diskussion anschaut, ist ganz klar, dass jetzt die neoadjuvante Therapie gewonnen hat und dass die neoadjuvante Therapie aus den Gründen mit erhöhter Compliance und besserer Effektivität der Immuntherapie neoadjuvant versus adjuvant ganz klar gewonnen hat. Insofern werden alle weiteren Studien und auch Konzepte neoadjuvant laufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage jetzt beantwortet?

Herr Hastedt: Ja, danke. Jetzt würde ich nicht weiter nachfragen. Ich hätte nachher noch eine andere Frage zu dem Komplex Folgetherapie, aber gerne erst jemand anderes.

Frau Dr. Dauber (BMS): Jetzt nehmen wir einmal die anderen. Frau Dauber, Sie hatten sich zur OP gemeldet.

Frau Dr. Dauber (BMS): Genau, vielen Dank. Ich habe nur eine kurze Anmerkung: Vielen Dank, Herr Griesinger und Herr Eberhardt, für die Ausführungen. Es ist so, dass wir in der CheckMate 816-Studie sehen, dass unter Nivolumab plus Chemotherapie wesentlich mehr Patienten zur

OP gekommen sind als unter Chemotherapie alleine. Das würde ich gerne abschließend zur Diskussion hinzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, danach Herr Vervölgyi, IQWiG. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an die Kliniker, und zwar würde ich gerne nach dem Stellenwert der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten systemischen Vergleichstherapien fragen, genauer nach den Cisplatin-Kombinationen. Ich wollte fragen, wie Sie den Platin-Kombinationspartner auswählen, wenn Sie patientenindividuell feststellen, dass Cisplatin geeigneter ist, nicht Carboplatin. Gibt es Kriterien, nach denen Sie den Cisplatin-Kombinationspartner auswählen? Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass ein Platin-Derivat mit einem Drittgenerationszytostatikum kombiniert wird, referenziell mit einem Taxan, alternativ mit Gemcitabin, Pemetrexed oder Vinorelbin. Von der zVT umfasst ist von den in der Studie eingesetzten systemischen Therapien nur Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin. Daher meine Frage: Wonach entscheiden Sie in der Praxis, ob Sie beispielsweise Vinorelbin oder aber Cisplatin mit Docetaxel, Pemetrexed oder Gemcitabin kombinieren? Gibt es da Kriterien, oder lassen sich vielleicht Patientengruppen abgrenzen, für die diese nicht zugelassenen Cisplatin-Kombinationen besser geeignet sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Als erster hat sich Herr Griesinger gemeldet, dann Herr Wörmann und Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Aus meiner Sicht und aus der Versorgungsrealität heraus würde ich sagen, dass der Kombinationspartner zum Platin-Derivat mit den meisten Daten eigentlich das Taxan ist, und das kann Paclitaxel oder Docetaxel sein. Wie das Vinorelbin da hineingekommen ist, ist mir, ehrlich gesagt, ziemlich schleierhaft, weil Vinorelbin und Cisplatin eine Substanzkombination ist, für die es die meisten Daten in der Adjuvanz, aber nicht in der Neoadjuvanz gibt. Ich würde sagen, Vinorelbin ist etwas, was kaum jemand in der neoadjuvanten Situation ohne Strahlentherapie als alleinige Chemotherapie in der Induktion einsetzt. Ich persönlich hätte am ehesten Taxan genommen.

Wir wissen aber aus anderen Studien, dass offensichtlich Gemcitabin und Pemetrexed ebenfalls sehr wirksam sind, sodass auch Extrapolieren von adjuvanten Situationen, wo Pemetrexed und Gemcitabin eingesetzt worden sind, diese Substanzkombinationen gerne eingesetzt werden können. Dann ist es sehr patientenindividuell. Manche Patienten wollen die Haare nicht verlieren. Zum Beispiel wären Pemetrexed und Gemcitabin dann eine Kombination. Aber es ist vermutlich ziemlich egal, welchen Kombinationspartner man einsetzt. Hauptsache, man gibt eine adäquate Dosis, sowohl des Platin-Derivats sprich: Cisplatin mit einer Dosierung von 75 Milligramm oder vielleicht sogar noch etwas mehr gesplittet und Carboplatin mit einer AOC von 5 oder 6,0 und eine entsprechende Dosierung des Kombinationspartners. Das wäre meine Antwort darauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kurze Ergänzung: Es geht hier wiederum darum, auch die Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen. Wir sehen hier nach 2,5 bis 3 Jahren eine sehr hohe Überlebensrate. Da ist zum Beispiel Polyneuropathie ein kritisches Thema. Deshalb sind Taxane nicht für alle Patienten geeignet, insbesondere wenn sie vielleicht schon eine Vorerkrankung haben. Insofern ist für uns diese Vielfalt wichtig. Aus der metastasierten Situation wissen wir, dass beim Adenokarzinom das Pemetrexed besonders gut geeignet ist,

deshalb wird es mit eingesetzt, und deshalb nutzen wir diese Vielfalt an Kombinationen, die wir haben, aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstützen. Es ist in jedem Fall sinnvoll. Wenn ich auf der anderen Seite etwas eminenzbasiert sage, wir haben in Essen seit 1998, seitdem wir das umgestellt haben, im Rahmen einer kleinen Phase-II-Studie mit der Pariser Arbeitsgruppe zusammen ungefähr über 1 000 Patienten mit Cisplatin Taxol behandelt. Auf das Hauptproblem vorbestehende Polyneuropathien und vor allen Dingen Patienten mit Diabetes Mellitus hat Herr Wörmann hingewiesen, weil diese unter dem Taxan hochdosiert noch extrem viel dazu bekommen. Das sind individuelle Entscheidungen, die man in der Gesamtgruppe aufgrund der Komorbiditäten trifft. Wie gesagt, das Taxan in der Kombination ist hochgradig effektiv, und darunter ist Progression extrem selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja. Ich habe verstanden, dass das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, die auch von den Komorbiditäten abhängt. Ich will trotzdem fragen: Auch wenn Cisplatin mit Vinorelbin, wie Sie gesagt haben, einen eher nachgeordneten Stellenwert hat, können Sie spezifizieren, welche Patienten das sind, für die Cisplatin und Vinorelbin vielleicht nicht der geeignete Kombinationspartner ist, für den Sie eher einen anderen bevorzugen würden? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Hand bei Herrn Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich könnte gleich etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vinorelbin ist eine Substanz, die bei Koagulationsneigungen problematisch ist, das heißt, wenn die Leute irgendwelche Thrombosen haben, wenn es ein Risiko für eine Lungenembolie gibt. Das sind Patienten, denen man ungern Vinorelbin geben würde, muss ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Bei mir ist es so, dass kein einziger Patient Vinorelbin und Cisplatin in der Neoadjuvanz seit 17 Jahren, in denen ich am Pius-Hospital bin, und in den sechs Jahren davor, ab 2000, wo wir perioperative Therapien in Göttingen gemacht haben, ebenfalls nicht. Cisplatin/Vinorelbin ist eine Therapiekombination der Adjuvanz, aber nicht der Neoadjuvanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Vielen Dank. Das hat mir weitergeholfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Müller und Herrn Hastedt mit Nachfragen dazu. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage dazu. Im Kern geht es darum: Wir haben in der zVT nach BSG-Urteil nur die beiden zugelassenen Optionen genannt. Sie haben schon herausgearbeitet, dass zumindest Cisplatin/Vinorelbin nicht so eine große Rolle spielt und eher weniger gegeben wird. Aber es wurde auch Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel als zVT benannt, allerdings nur im fortgeschrittenen Stadium. Ich wollte zur Taxan-Komponente nachfragen. In der Studie wurden OLU-Kombinationen mit Taxan eingesetzt, nämlich einmal

Cisplatin und Docetaxel, nicht Paclitaxel, und Carboplatin und Paclitaxel. Zu Cis-/Carboplatin haben Sie sich jetzt ausführlich geäußert. Gibt es irgendwelche Kriterien, nach denen Sie sich für eine bestimmte Taxan-Komponente entscheiden? Sie haben allgemein von dem hohen Stellenwert der Taxane gesprochen. Das wäre meine Frage. Paclitaxel oder Docetaxel als Kombipartner, gibt es da Kriterien? Kriterien helfen uns, muss ich ganz klar sagen, möglicherweise zu sagen, in bestimmten Konstellationen ist die zugelassene Alternative für bestimmte Patienten nicht geeignet. Das ist wichtig, wenn man hier die zVT-Diskussion führt. Wenn Sie noch etwas genauer herausarbeiten könnten, ob Sie Patientengruppen benennen können, für die Cisplatin mit Vinorelbin und Cisplatin mit Paclitaxel bezüglich des Kombipartners nicht geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Als erstes habe ich wieder Herrn Eberhardt und danach Herrn Griesinger.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur zu dem, was Sie gesagt haben, Stellung nehmen: Cisplatin-Docetaxel. Als wir die Studie 1998 mit Cisplatin Taxol begonnen haben, haben wir uns Gedanken gemacht. Docetaxel ist eine schwierige Substanz. Wenn Sie Patienten haben, die theoretisch eine Infektionsneigung haben, ist Docetaxel eine Katastrophe, muss man sagen. Das sind Patienten, die nach zehn Tagen mit 200 Neutrophilen im Bett liegen. Dann haben Sie die in einer schweren Pneumonie. Dann ist das problematisch. Cisplatin/Docetaxel ist für mich nicht unbedingt immer sinnvoll gewesen. Cisplatin Taxol ist besser verträglich, erzeugt deutlich weniger Neutropenien und Infektionen. Das würde ich jetzt einmal so sagen.

Ich habe gesagt, schwierig ist das mit den Taxanen bei den Polyneuropathien und vor allen Dingen beim Diabetes. Patienten mit einem latenten Diabetes, der vielleicht noch nicht behandelt ist, kann darunter herausgekitzelt werden. Dann wird es mit der Weiterführung der Induktion nicht ganz einfach. Dann muss man das mit zusätzlichen Insulingaben machen. Das sind Patienten, die das nicht kennen, die noch nie Insulin gehabt haben. Sie müssen geschult werden und, und, und. Das sind problematische Situationen. Daraus eine große Patientengruppe herauszuarbeiten, würde ich sagen, das kann ich nicht bestätigen. Wenn Sie 1 000 Patienten behandelt haben, haben Sie fast jeden drin gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger, dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich glaube, es gibt da auch gewisse institutionelle Entscheidungen. Man muss gewisse Standards machen, und mit den Standards hat man viel Erfahrung, und die setzen sich dann durch. Wenn Sie die Schweizer zum Beispiel fragen würden, würden sie sagen, für sie ist Docetaxel der Standard. Ein Patient, der in Essen kein Docetaxel bekommt, würde in der Schweiz Docetaxel bekommen. Auch das ist wieder individuell. Das Problem beim Docetaxel, das prinzipiell ähnlich effektiv oder einen Tick effektiver als Paclitaxel ist, ist die Neutropenie, sodass Sie bei diesen Patienten immer präemptiv G-CSF geben müssen. Die febrilen Neutropenien bekommen Sie dann ganz gut in den Griff. Es gibt keine Patientenpopulation, der man jetzt nur Pacli/Cis oder Pacli/Carbo oder nur Doce/Cis oder Doce/Carbo geben würde. Das haben wir hoffentlich deutlich gemacht. Wie das Operieren liegt das ein wenig auch im Auge des Betrachters. Wenn Sie zehn Institutionen fragen, bekommen Sie vermutlich fünf unterschiedliche Meinungen. Wir sehen, es wurden kürzlich von verschiedenen Zentren Tumorkonferenzen durchgeführt, wo Patienten in der metastasierten Situation vorgestellt worden sind. Da gab es in der Therapie letztendlich sehr unterschiedliche Herangehensweisen. Das sind alte, kranke, komorbide Patienten, und da gibt es nicht nur einen Weg, der nach oben führt, sondern mehrere Wege.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Problem ist hier, dass sich Zulassungsstatus und Praxis nur grenzwertig überschneiden. Es gibt keine Überlegenheit von Vinorelbin in dieser Kombination, die dazu geführt hat, dass es sich als Standard durchgesetzt hat. Zentren haben aus den Studien eigene Standards entwickelt, die regelhaft kein Vinorelbin enthalten. Das heißt, wir kommen hier in eine Lage hinein, die vorgeschrieben ist, aber nicht unsere Realität widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Tut mir leid für den Ärger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Damit müssen wir leben. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Im Wesentlichen ja, vielen Dank. Ich habe mitgenommen, es gibt keine ganz klaren Kriterien. Wir haben eine leichte Präferenz für Paclitaxel, aber in anderen Ländern mag das anders sein. Das Nebenwirkungsspektrum ist etwas unterschiedlich, so habe ich das jetzt mitbekommen, Neutropenien bei Paclitaxel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mir aufgeschrieben, das ist wie bei den Chirurgen. – Jetzt Herr Hastedt.

Herr Hastedt: Sie haben das jetzt schon etwas relativiert, aber die Aussage, dass Vinorelbin in der Cisplatin-Kombi nicht eingesetzt würde, hat mich doch etwas überrascht. Im EPAR beschreibt die EMA eigentlich das genaue Gegenteil. Da steht, dass Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin insbesondere beim nicht-plattenepithelialen NSCLC die am breitesten eingesetzte Chemotherapie-Kombination wäre. Das vielleicht noch als Anmerkung an der Stelle. Es steht an mehreren Stellen im EPAR. – Ich hätte noch eine Frage zu Folgetherapien, wenn ich gleich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu diesem Einwurf hat sich Herr Eberhardt gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kann es sein, dass in dem Zusammenhang beim lokal Fortgeschrittenen das Cisplatin Vinorelbin hineinkommt, weil es sowohl in der Adjuvanz als auch in der simultanen Chemo-Strahlentherapie Standard ist? Kann es nicht sein, dass das daher kommt?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das wäre auch meine Interpretation. Das kann nur so sein. Vielleicht muss man da noch einmal hineinschauen, aber ich kann mir nicht vorstellen, dass das anders wäre. Das ist der etablierte Kombinationspartner zur Strahlentherapie und die etablierte Kombination der adjuvanten Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt, bitte.

Herr Hastedt: Ja, gut, vielen Dank. Dann würde ich gerne noch zur Folgetherapie fragen. Das wäre uns wichtig. Wir haben hier eine Studie, die nur Patientinnen und Patienten in gutem Allgemeinzustand einschließt. Die Zulassung fokussiert auch auf einen positiven PD-L1-Status. Im Kontrollarm der Studie ist es aber so, dass bei den Fällen mit Rezidiv nur bei gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein Checkpoint-Inhibitor eingesetzt wurde. Wir fragen uns, ob das im Kontrollarm nicht eine deutliche Untertherapie ist; denn im Interventionsarm bekommen alle einen Checkpoint-Inhibitor. Im Kontrollarm sind wir nach Rezidiv in einer Situation, in der ein deutlicher OS-Vorteil für Checkpoint-Inhibitoren nachgewiesen ist. Sie als Kliniker und alle Leitlinien empfehlen die Checkpoint-Inhibitoren in der rezidierten Situation.

Deshalb die Frage an die Kliniker, was das für die Bewertung des Gesamtüberlebens in der Studie bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich glaube, das ist genau der Punkt, den wir bisher noch nicht angeschnitten haben. Das ist vielleicht unser Kritikpunkt. Wir sind gegenüber dem Nivolumab nicht nur positiv, sondern durchaus auch kritisch. In einer Studie wie der, die hier diskutiert wird, bekommen die Patienten dreimal einen Checkpoint-Inhibitor. Die Frage ist: Reicht das aus? Wir sind der Meinung, nein. Sie werden vom gleichen Unternehmer mit Sicherheit in ein paar Monaten eine Studie vorgelegt bekommen, wo das Nivolumab auch nach der Operation weiter gegeben wurde. Diese perioperative Checkpoint-Inhibitorgabe, ist das, was in Zukunft wahrscheinlich viel wichtiger sein wird. Dreimal Checkpoint-Inhibitor kann in dieser Situation eigentlich nur dazu führen, dass die Patienten noch besser operiert werden, dass hier eine bessere R0-Resektion zustande kommt. Die systemischen Effekte sind vielleicht für ein paar Prozent der Patienten effektiv, aber nicht für den großen Teil.

Also der Benefit ist hier die bessere Lokaltherapie, die Verbesserung der Lokaltherapiemöglichkeit und die kurative Verbesserung. Wahrscheinlich ist das der Grund. Das wissen wir aber nicht. So etwas müsste man in Zukunft in Studien abfragen. Deshalb wäre ich vorsichtig, zu sagen, die haben alle schon Nivolumab gehabt. Das ist dreimal. Das ist für mich nichts oder vielleicht nicht ganz nichts, aber es ist auch nicht das, was wir vermuten würden, was den Benefit bringt. Zum Beispiel haben die Patienten bei der PACIFIC-Studie nach der definitiven Lokaltherapie Chemo-Strahlentherapie ein Jahr Nivolumab bekommen und einen signifikanten 15-prozentigen Benefit nach fünf Jahren. Das mit dem Nivolumab geht wahrscheinlich noch besser, wenn man es hinterher noch ein Jahr lang geben würde. Aber das bleibt jetzt offen. Ich würde nur nicht zu hoch hängen, dass diese Patienten alle schon Nivolumab gehabt und die anderen das nie gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Generalkritik der Studie mit nur neoadjuvant und nicht adjuvant ist, glaube ich, bedingt korrekt. Die weiteren Studien sind alle perioperativ. Das ist korrekt. Wir wissen aber nicht, welche Patienten wirklich die adjuvante Therapie brauchen. Vermutlich werden das die non-pCR-Patienten sein, also die, die pathologisch keine komplette Remission erzielen. Ich glaube, die Studie müssen wir jetzt erst einmal so bewerten, wie sie durchgeführt worden ist. Hier zeigt sich für die zulassungsrelevante Population für das Überleben eine Hazard Ratio von 0,37 und für das EFS eine extrem überzeugende Hazard Ratio. Das EFS ist auch nach G-BA-Kriterien patientenrelevant.

Was die Nachbehandlung angeht – das war die eigentliche Frage –, ist es so, dass wir eine ähnliche Diskussion schon bei der Atezo-Studie, der IMpower 010-Studie, hatten. Da muss man sagen, das Patientenkollektiv, das dann rezidiert, oder die Rezidivmuster sind extrem heterogen. Da haben Sie Rezidivmuster, wo Sie unter Umständen bei einem lokoregionären Rezidiv noch einmal operieren. Da haben Sie Rezidivmuster, wo Sie nicht operieren können, aber bestrahlen. Da spielt dann die Checkpoint-Inhibitortherapie überhaupt keine Rolle. Da haben Sie vielleicht eine singuläre zerebrale Metastase, die operiert und strahlentherapiert werden kann. Da spielt die Immuncheckpoint-Inhibitortherapie auch keine Rolle. Sie haben ein extrem heterogenes Patientenkollektiv. Ich aus meiner Sicht würde mit den Diskussionen, die wir auch bei der Atezo-Studie hatten, sagen, 50 Prozent sind schon ziemlich hoch. Ich würde überhaupt keinen Nachteil der Kontrollgruppe betreffs der Nachbehandlung sehen,

sondern das damit begründen, dass bei diesen kurativ behandelten Patienten ein sehr heterogenes Rezidivmuster zu verzeichnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Hastedt, ist die Frage beantwortet?

Herr Hastedt: Ja, prinzipiell ist die Frage beantwortet. Ich frage mich nur, ob es Daten für diese heterogenen Situationen im Rezidivmuster gibt, die bedingen, dass bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten keine Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden können. Ich glaube, bei der IMpower haben wir damals doch sehr bezweifelt, dass so eine hohe Rate an Patientinnen und Patienten im Rezidiv nicht für einen Checkpoint-Inhibitor infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger und anschließend Frau Dauber.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ja, ich glaube, die Diskussion war auch bei der IMPower, dass man dann wirklich Einzelfallanalysen machen muss. Das sind nicht viele Patienten gewesen. Ich gehe davon aus, dass BMS – Frau Dauber hat sich gerade gemeldet – Rezidivmuster hat und dass das vielleicht noch etwas substantiiert werden kann. Aber ich glaube, generell ist der Approach so, dass es sehr heterogen ist, was die Rezidive angeht und dass dann beileibe nicht jeder Patient gleich einen Immuncheckpoint-Inhibitor als nächste Therapie bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dauber.

Frau Dr. Dauber (BMS): Vielen Dank, Herr Griesinger. Noch ein Punkt dazu: Die adjuvante Therapie im Rahmen der Studie war rein optional und konnte eine Chemo- oder Chemoradiotherapie sein. Sowohl die Gabe der Therapie als auch die Art der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Genauso ist es mit den Folgetherapien, die nach Studienende gegeben werden konnten. Die sind patientenindividuell entschieden worden. Wie Herr Griesinger sagt, ist nicht ganz klar, in welchem Setting der Patient zum jeweiligen Rezidiv war, ob er im Rezidiv war oder ob es ein Lokalrezidiv war, sodass hier die Nachfolgetherapien patientenindividuell gegeben wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte, danach Frau Pitura. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen.

Herr Dr. Vervölgyi: Meine Frage geht in die gleiche Richtung wie die von Herrn Hastedt, nämlich zu den Folgetherapien. Wir dürfen nicht vergessen, dass das eine weltweite Studie ist. Das heißt, die Kriterien, wann man welche Therapien einsetzt, können ganz unterschiedlich sein, zum Beispiel abhängig von den Versorgungsstandards. Vielleicht sind auch Kosten ein Problem. Diese Gründe kann es theoretisch auch geben. Was man grundsätzlich zu den Folgetherapien sagen muss, ist: Von den 65 Prozent, die ein Rezidiv hatten, haben nur 48 Prozent überhaupt eine Folgetherapie bekommen. Ich glaube, das ist auch ein Punkt, den man adressieren muss. Die Angaben, die wir haben, beziehen sich auf alle Folgetherapien. Ich glaube, hier wäre es sinnvoll, zu wissen, welche die erste nachfolgende Therapie war, weil das das ist, was man am ehesten einschätzen kann, was die Patienten in dem Sinne benötigen. Deshalb wäre meine Frage an den pU, ob es diese Angaben gibt und ob Sie diese zur Verfügung stellen können, um das besser einschätzen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Sie sagen ganz richtig, Herr Vervölgyi, 48 Prozent erhielten eine Nachfolgetherapie. Wir haben diese Analysen nicht speziell für die nächste, also für die

subsequenzielle Therapie vorrätig oder vorhanden. Ich müsste nachprüfen, ob wir diese Angaben liefern können.

Ich möchte zu Ihrem ersten Kommentar noch anmerken: Wir haben regional Subgruppenanalysen durchgeführt und bei keinem der Endpunkte irgendeine Anzeichen gesehen, dass die Region, in der die Studie durchgeführt wurde, irgendeinen Einfluss auf den Behandlungseffekt hatte. Der Behandlungseffekt war homogen über Regionen hinweg, sodass ich denke, dass wir diesen Punkt möglicherweise nicht in allen Regionen zugelassen oder die Therapien erstattbar, dass wir diesem Punkt begegnen können. Ich möchte zu den nachfolgenden Immuntherapien anmerken, dass die im Vergleichsarm bei einem Viertel der Patienten möglich waren und auch genutzt wurden. Dabei waren auch Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das reicht mir erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um die Kombinationspartner für die platinbasierte systemische Therapie. Die wurden erst nach Randomisierung zugewiesen. Vor der Randomisierung wurde in der Studie lediglich das Platinderivat, Cisplatin oder Carboplatin, ausgewählt. Deshalb wollte ich fragen: Warum wurde nicht die komplette Therapie vorab festgelegt, sondern nur die Platinkomponente?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Das kann ich gerne übernehmen, ohne eine definitive Antwort darauf zu geben. Sie sagen ganz richtig, die Platinkomponente war vorher anzugeben und in dem Fall zu begründen, in dem der Patient nicht Cisplatin erhalten konnte. Wir haben gerade gehört, dass die Wahl des Kombinationspartners patientenindividuell ist und dass es kaum Evidenz gibt, insbesondere für die Neoadjuvanz, die eine Präferenz geltend macht. Auch die Kriterien, haben wir gehört, sind unscharf, sodass die Auswahl patientenindividuell getroffen nicht vorab dokumentiert werden konnte, sollte. Ich sehe das Problem, das das IQWiG in dem Fall hatte, dass es hier keine Subgruppenanalysen definieren konnte, aber die Subgruppenanalysen, die wir angestrengt hätten, wären ohnehin, denke ich, nicht sehr aussagekräftig gewesen. So, denke ich, haben wir das Konzept der patientenindividuellen Therapie mit der Gesamtheit der Studie und mit der Gesamtheit des Vergleichsarms adäquat umgesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura, okay?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur kurz ergänzen: Das lag in der Studie sicherlich auch daran, dass der Arm, um den es hier geht, nämlich die Chemotherapie-plus-Nivolumab-Arm, erst nachträglich eingeführt worden ist. Trotzdem hätte man an der Stelle das auch vor Randomisierung machen können, um zu gewährleisten, dass Subgruppenanalysen möglich gewesen wären. Das ist aber in der Studie nicht passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Möchte der pU das kommentieren? – Nein? – Okay. Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Böhm, noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung.

Frau Böhm (BMS): Recht herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich denke, wir hatten eine intensive und gute Diskussion, sodass ich mich an dieser Stelle kurzfassen kann. Wir haben über den Stellenwert der Neoadjuvanz im Vergleich zur Adjuvanz viel gehört. Wir haben viel davon gehört, dass die Wahl des Kombinationspartners patientenindividuell entschieden werden muss und dass Kriterien hierfür nicht notwendigerweise feststehen. Uns ist es wichtig, noch einmal zu betonen und zu unterstreichen, dass wir die Studie CheckMate 816 im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren für bewertungsrelevant erachten. Die Studie hat für den Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet bewertbare Daten, nämlich insbesondere für die Patienten, für die die Chemotherapie die patientenindividuell geeignetste Therapie im präoperativen Setting darstellt. Die Ergebnisse der Studie – das haben wir an mehreren Stellen gehört – sind überragend und weisen einen deutlichen Überlebensvorteil der Nivolumab-Chemotherapie-Kombination aus. Sie sind auch über andere Endpunkte positiv, weisen große Effekte auf und zeigen so, dass ein Zusatznutzen dieser Therapie, der in seinem Ausmaß als erheblich zu bewerten ist, aufgezeigt werden kann. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm. Herzlichen Dank, insbesondere an unsere drei Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und an die Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und wenn wir uns vor Weihnachten nicht mehr sehen, frohe Weihnachten, einen guten Rutsch, und nächstes Jahr geht es genauso trostlos weiter wie dieses Jahr. Die Hoffnung stirbt zuletzt. Ihnen gute Besserung, Herr Eberhardt, dass das Händchen irgendwann wieder funktioniert. Die Tragik hat voll zugeschlagen. Herr Wörmann, Sie sind, glaube ich, bei der nächsten Anhörung noch dabei. Wir sehen uns in zwei Minuten bei Glofitamab beim DLBCL wieder. Für den Rest sage ich schönen Tag noch und bis zum nächsten Mal. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:13 Uhr

2. Information des BfArM zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Innovationsausschuss

████████████████████
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

ABTEILUNG Verwaltung - Justizariat
BEARBEITET VON ██████████
TEL ██████████
E-MAIL ██████████
HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19. Januar 2024
GESCHZ 11.02-2023-51777

Amtshilfe; Informationen zur Zulassung von Cisplatin-Doubletten beim NSCLC
Ihre Zeichen und Nachricht vom: 08.12.2023

Sehr geehrter ██████████

vielen Dank für Ihre Anfrage vom 08.12.2023.

In Deutschland sind derzeit keine Arzneimittel mit einer der angefragten Wirkstoffkombinationen als Kombinationsarzneimittel (weder als fixe Kombination noch ein eine Kombinationspackung) zugelassen.

In der Angefragten Indikation „neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC“ sind bisher keine Arzneimittel zugelassen, auch nicht in Kombinationstherapie mit Cisplatin.

Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen sind zur Anwendung in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinoms (NSCLC) zugelassen:

- Gemcitabin
- Pemetrexed
- Paclitaxel

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Vinorelbin sind zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. In der Fachinformation wird der konkrete Wirkstoff, mit dem die Kombinationstherapie erfolgt, nicht explizit genannt. Allerdings wird auf Erkenntnisse aus der Anwendung in Kombination mit Cisplatin hingewiesen.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Docetaxel sind in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinoms zugelassen.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etoposid sind zur Kombinationstherapie als palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cisplatin sind zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen zugelassen. Lediglich ein Arzneimittel ist explizit in Kombination mit Paclitaxel zugelassen (PlatiCept 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PharmaCept GmbH, Zulassungsnummer 2201433.00.00). In den Fachinformationen alle anderen Paclitaxel-haltigen Arzneimittel wird kein expliziter Wirkstoff für die Kombinationstherapie genannt.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-162-z Nivolumab

Stand: Juli 2023

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

Nivolumab

[zur neo-adjuvanten Behandlung resezierbaren NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung
- für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom
- für die palliative Therapie

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> OPDIVO in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).
Cisplatin L01XA01 PlatiCept	Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Vinorelbin L01CA04 Medac	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-162 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	51
Referenzen	54

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Neoadjuvante (präoperative) sowie adjuvante (postoperative) Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2468 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang, Z. et al., 2022 [9].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

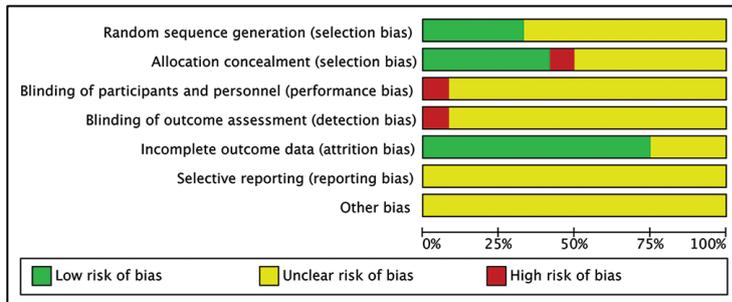
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2021 ^[8]	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Pechoux 2020 ^[7]	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-
Matsuguma 2008 ^[29]	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Zou 2010 ^[30]	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7
Dai 2011 ^[31]	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7
Wisnivesky 2012 ^[32]	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7
Kim 2014 ^[33]	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Feng 2015 ^[34]	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Robinson 2015 ^[35]	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6
Herskovic 2017 ^[36]	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Park 2017 ^[37]	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7
Wang 2017 ^[38]	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Wei 2017 ^[39]	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Pang 2017 ^[40]	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7
Xu 2018 ^[41]	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6
Kou 2018 ^[42]	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7
Bao 2019 ^[43]	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7
Men 2019 ^[44]	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7
Wang 2019 ^[45]	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7
Gao 2020 ^[46]	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6
Mankuzhy 2020 ^[47]	America	4269/4779	RS	pN2	Not clearly stated	-	7

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

Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

Studienergebnisse:

- OS and DFS

- OS data were obtained from 31 studies, and DFS data were extracted from 16 studies. PORT, in comparison with the non-PORT group, improved DFS in NSCLC patients (16 studies with 4111 patients; HR: 0.84, 95% CI: 0.75–0.93). But PORT did not reveal an evident difference in OS when compared with the non-PORT group (31 studies with 49,342 patients; HR: 0.94, 95% CI: 0.86–1.04). The random-effects model was used because the heterogeneity test result of OS was significant, while DFS revealed small heterogeneity when fixed-effect model was used

- OS by chemotherapy

- 10 and five studies reported the efficacy of PORT in NSCLC patients who did not receive POCT and who received POCT, respectively. In patients who did not receive POCT, the combined HR was 1.03 and the 95% CI was 0.84–1.23, indicating no difference. A survival benefit was detected for PORT in patients who underwent POCT (HR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98), and the heterogeneity was moderate.
- **OS by pathology type**
 - PORT significantly promoted OS (HR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96) in patients with pathologic lymph node stage of pN2 (22 studies with 32,719 patients). The remaining studies on patients with other pathologic types (nine studies with 16,623 patients) showed a significant heterogeneity. The pooled HR was 1.10, and the 95% CI was 0.92–1.31.
- **OS by study type**
 - 19 retrospective studies that included 46,682 patients and 12 RCTs that included 2660 patients were used to explore the efficacy of PORT in NSCLC patients. No significant difference was observed in both RCTs and retrospective studies. The pooled HR for OS in retrospective cohort studies was 0.9 (95% CI: 0.80–1.01). The combined HR for RCT studies was 1.07, and the 95% CI was 0.91–1.25

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Lei, T. et al., 2021 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1318)

Charakteristika der Population:

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

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique	Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS	OS	LRFS
								HR	HR	HR
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA	
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39 52	– megavoltage x-ray /Cobalt	without chemotherapy	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	18 66	– 3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48(0.28–0.83), P = 0.009
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (38–78)	51	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	50 184	– 3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	180 252	– 3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA
				249	–			–	–	–

NA, not available.

TABLE 2 | The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.

Trial	Radiotherapy dose			Gy/day	Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)				
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	ipsilateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	2.7	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	2.0	NA	the mediastinum, suprastavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	1.8	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	2.0	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	2.0	3D-CRT/sIMRT	ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	1.8–2.0	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

NA, not available.

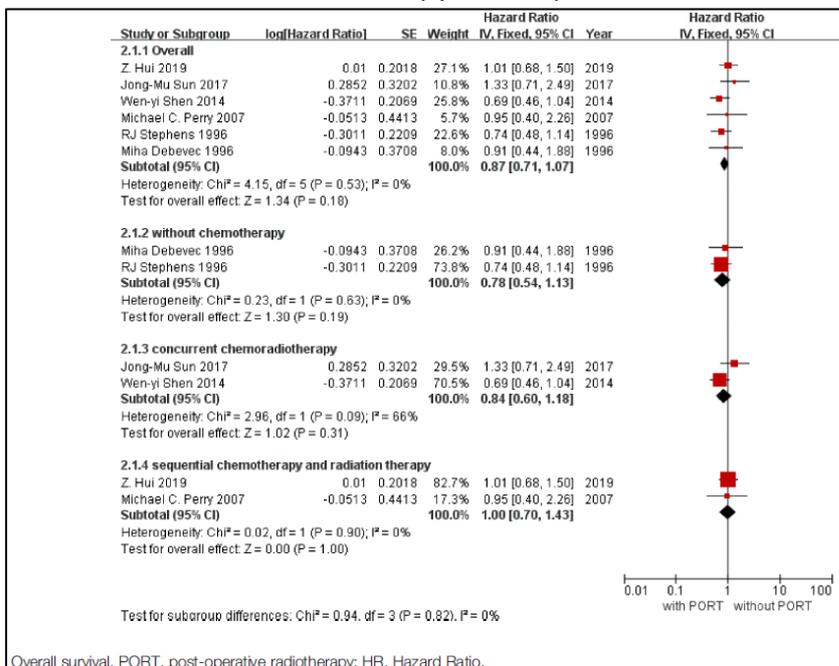
Qualität der Studien:

FIGURE 2 | Risk of bias assessment of included studies

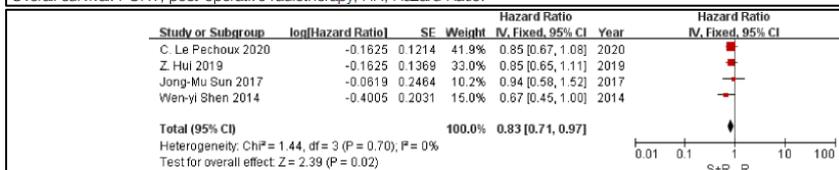
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020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

Studienergebnisse:

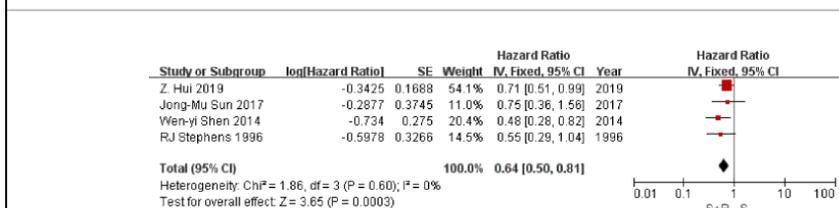
- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; $p = 0.18$)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; $p = 0.02$) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; $p = 0.0003$).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival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



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



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



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

Fazit der Autoren

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

Zhang C et al., 2021 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- neoadjuvant immunotherapy

Komparator:

- standard neoadjuvant chemotherapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

TABLE 1. Summary of included neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials

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

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

Qualität der Studien:

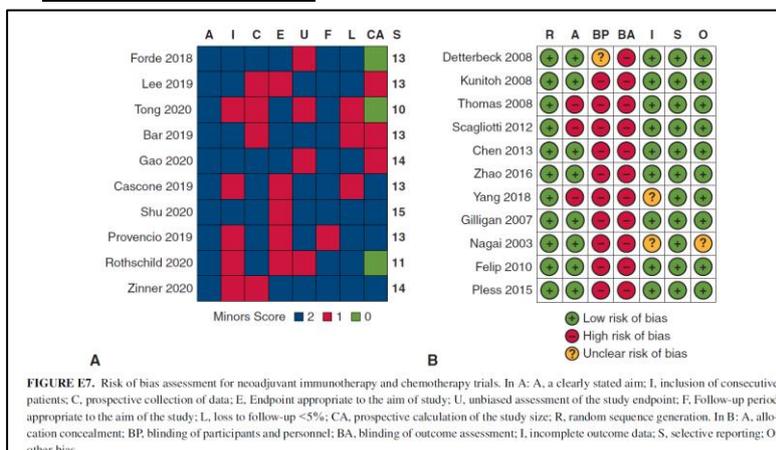


FIGURE E7. Risk of bias assessment for neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials. In A: A, a clearly stated aim; I, inclusion of consecutive patients; C, prospective collection of data; E, Endpoint appropriate to the aim of study; U, unbiased assessment of the study endpoint; F, Follow-up period appropriate to the aim of the study; L, loss to follow-up <5%; CA, prospective calculation of the study size; R, random sequence generation. In B: A, allocation concealment; BP, blinding of participants and personnel; BA, blinding of outcome assessment; I, incomplete outcome data; S, selective reporting; O, other bias.

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/ Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

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

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
ANITA ⁴⁷	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	840 (407 vs 433)	76	III	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-IIIa	59 (32-75) vs 59 (18-75)	85% vs 87%
Big-lung-trial ³⁶	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 ¹⁰	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) + paclitaxel 200 mg/m ² vs observation	344 (173 vs 171)	74	III	Not mentioned	NSCLC; T2 with pathologically negative lymph nodes	61 (34-78) vs 62 (40-81) (range)	65% vs 63%
CSLCO201 ²⁸	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	/	/
NATCH ³⁹	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) + paclitaxel 200 mg/m ² vs observation	423 (211 vs 212)	51	III	Postoperative radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease.	NSCLC; stage IA with tumour size more than 2 cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al ⁶¹	2015	France	Cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ²	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 ²²	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m ²	102 (51 vs 51)	69.6	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	63 (40-72) vs 64 (36-74) (range)	67% vs 63%
IALT ³⁰	2004	France	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	500 (248 vs 252)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 ³⁵	2005;2010	North American	Cisplatin + vinorelbine vs observation	482 (240 vs 242)	111.6	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB (T2N0) or II (T1-2N1)	61 (35-82) vs 60.5 (34-78)	64% vs 66%
JCOG9304 ²³	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3 mg/m ² vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC;N2	62 (41-75) vs 62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al ²⁹	2012	China	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30 mg/m ² vs observation	451 (225 vs 226)	46	-	Not mentioned	NSCLC; stage I, II and IIIa	55 (38-83) vs 58 (38-82)	71% vs 75%
JIPANG ²⁴	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² vs cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	804 (402 vs 402)	45.2	III	Not allowed	Non-squamous NSCLC; N2 stage II or IIIa	65 (58-69) vs 64 (57-67)	60% vs 58%
Roselli et al ⁶⁴	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m ² + etoposide 120 mg/m ² vs observation	140 (70 vs 70)	40.31	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB disease (pT2N0)	64.7±9.9 vs 62.9±9.2	91% vs 76%
JLCSG ²⁵	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3 mg/m ² vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77% S. 87%
Chen et al ¹¹	2015	China	Cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ²	92 (45 vs 47)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage II-III	55 (32-67) vs 56 (31-67) (range)	84% vs 87%
Schmid-Bindert et al ³⁸	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500 mg/m ²	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 ³⁹	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60 mg/m ² vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200 mg/m ²	111 (58 vs 53)	-	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB, II and IIIa	63 (33-70) vs 59 (34-70)	60% vs 66%
Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
TREAT ³³	2015	German	Cisplatin 50 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500 mg/m ²	132 (67 vs 65)	36m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72% vs 77%
Yanzhuo Yang et al ⁶⁰	2012	China	Carboplatin (AUC=5-6) + docetaxel 75 mg/m ² + endostar 15 mg vs carboplatin+docetaxel	76 (38 vs 38)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	55.6 (36-74) vs 60.2 (45-77)	31% vs 27%
Chen et al ⁶⁷	2017	China	Cisplatin 75 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + endostar 7.5 mg/m ² vs cisplatin+vinorelbine	250 (125 vs 125)	60	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB to IIIa	58 (33-75) vs 55.5 (37-71)	66% vs 67%

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

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANITA	?	?	?	?	?	?	?
Big lung trial	?	?	?	?	?	?	?
CALGB9333	?	?	?	?	?	?	?
CSLC0201	?	?	?	?	?	?	?
Enriquez-Fajó 2010	?	?	?	?	?	?	?
Fabrice-Bihoué 2015	?	?	?	?	?	?	?
Genelife-Schmid-Binder 2015	?	?	?	?	?	?	?
HCT0103	?	?	?	?	?	?	?
JAL1	?	?	?	?	?	?	?
JBR.10	?	?	?	?	?	?	?
JCOG9304	?	?	?	?	?	?	?
Jing-Wang	?	?	?	?	?	?	?
JPPANG	?	?	?	?	?	?	?
Mario-Rosell 2006	?	?	?	?	?	?	?
Mitsui-Chia 1993	?	?	?	?	?	?	?
Quheng-dan 2015	?	?	?	?	?	?	?
TONG0803	?	?	?	?	?	?	?
TREAT	?	?	?	?	?	?	?
Yanhuo-Yang 2012	?	?	?	?	?	?	?
Zhwei-Chen 2017	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- The chemotherapy group had a significant RFS and OS advantage compared with the observation group (HR 0.67; 95% CI 0.56 to 0.81, $p < 0.0001$; HR 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88, $p < 0.0001$, respectively).
- Compared with the observation arm, only the 'cisplatin_vinorelbine' regimen had a significant RFS and OS advantage (HR 0.63; 95% CI 0.43 to 0.87; HR 0.74; 95% CI 0.63 to 0.87, respectively) while the remaining chemotherapy regimens had no significant difference of efficacy compared with the observation group.
- In terms of the safety of adjuvant chemotherapy, the incidence of haematological toxicities and nausea/vomiting was not significantly higher in the 'cisplatin_vinorelbine' arm than in other chemotherapy group.

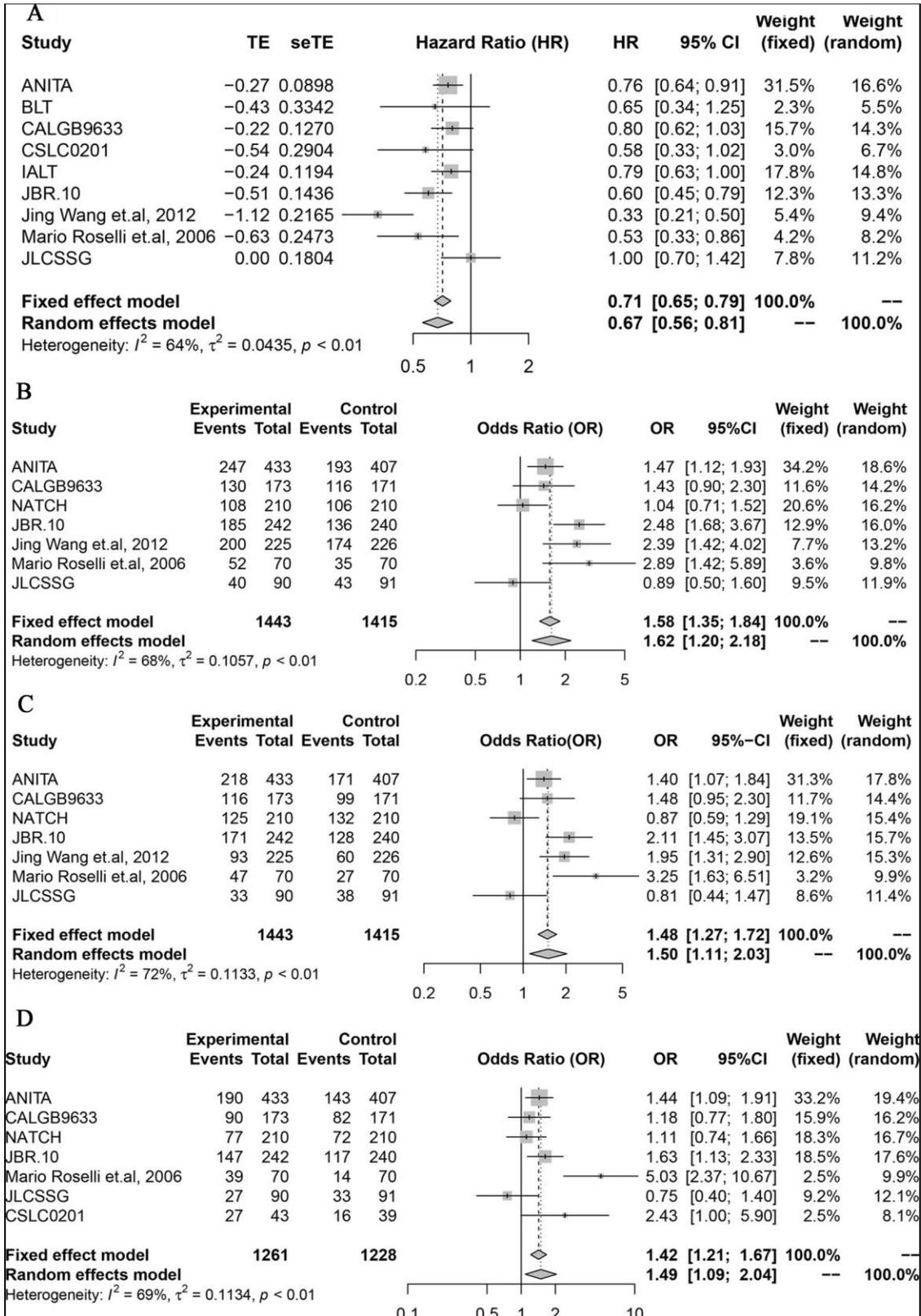


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation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

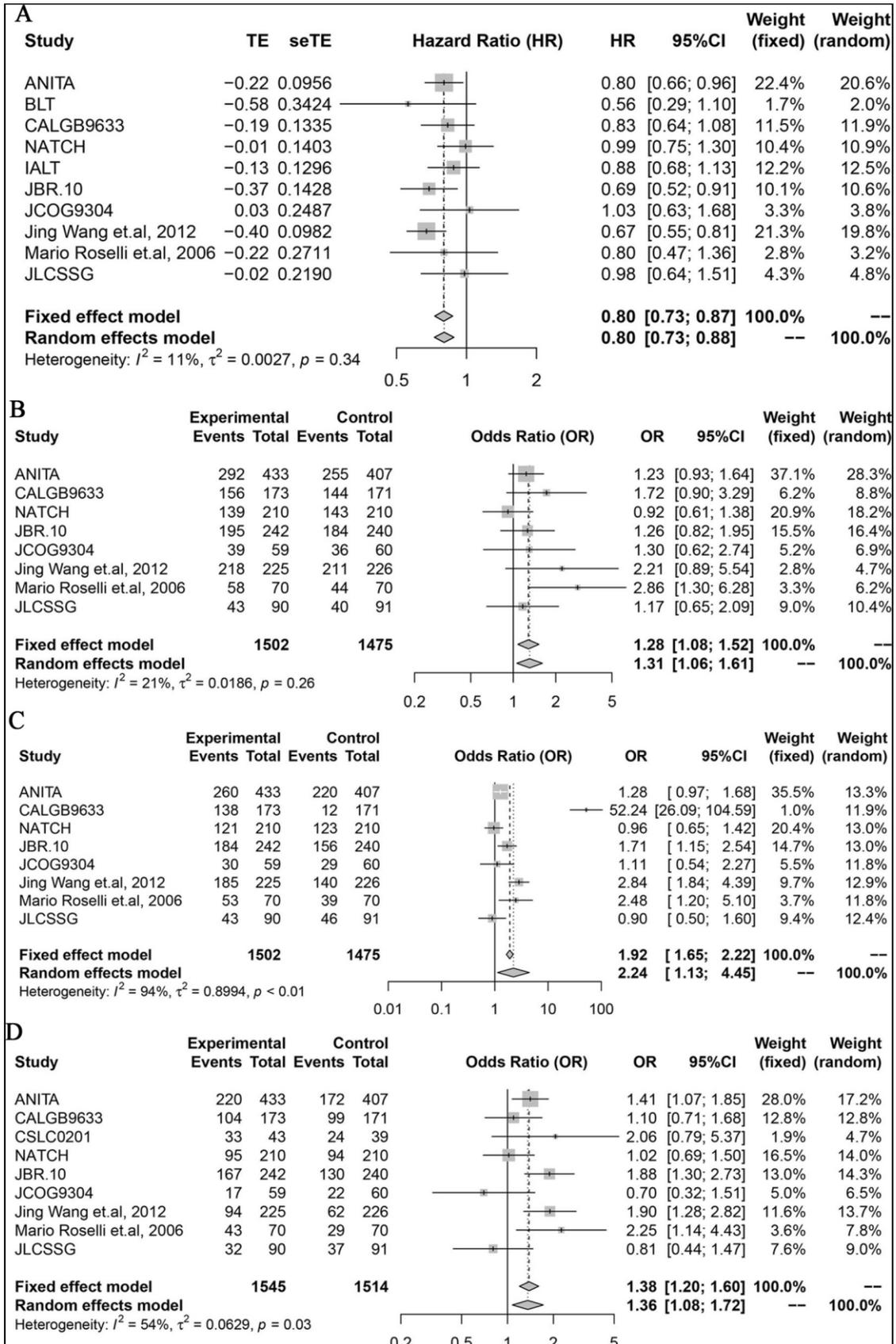


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D)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

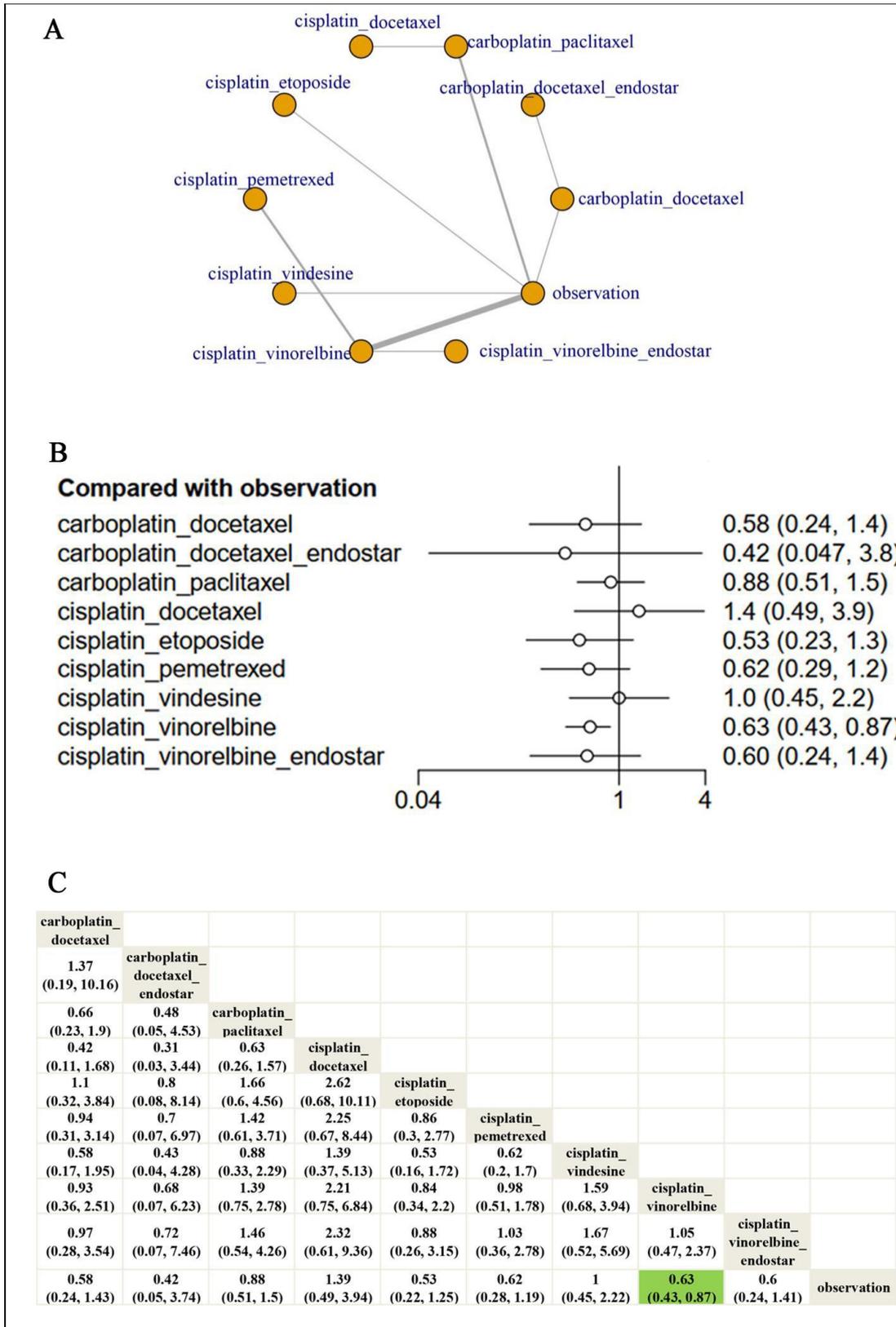


Figure 5 (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

LoE/GoR:

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

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

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

Recommendations

Surgery

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

Neoadjuvant therapy.

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

Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Referenzen der Empfehlungen

18. Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181-2190, 2010
27. Früh M, Betticher DC, Stupp R, et al: Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: A pooled analysis on long-term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol* 14:115-123, 2019
31. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al: Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015
32. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374:379-386, 2009
33. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:442-450, 2007
35. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:365-369, 2002
37. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015
41. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118:6126-6135, 2012
45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
48. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. *The Japan Clinical Oncology Group. J Thorac Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
56. Ou W, Sun HB, Ye X, et al: Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1033-1041, 2010
57. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
58. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
59. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
60. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994
61. Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). *LCSG 791. Chest* 106:302s-306s, 1994
62. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine International trialist association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:695-701, 2008

147. Sorenson JB, Rayn J, Pilegaard HK, et al: Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl; abstr 7504), 2013
148. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al: Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e3145-e340S, 2013
149. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:55-63, 2012
150. Chiang A, Detterbeck F, Stewart T, et al: Non-small cell lung cancer, in Devita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg S (eds): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Baltimore, MD, Lippincott, Williams & Wilkins, 2019
151. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al: Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e369S-e399S, 2013
152. Kim AW, Detterbeck FC: Surgery for T4 and N3 non-small cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases, in Kernstine K, Reckamp K, Thomas CJ (eds): *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY, Demos Medical Publishing, 2011, pp 161-182
153. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25:313-318, 2007
154. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225-233, 1999
155. Moreno AC, Morgensztern D, Yu JB, et al: Impact of preoperative radiation on survival of patients with T3N0 .7-cm non-small cell lung cancers treated with anatomic resection using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 184:10-18, 2013
156. Moreno AC, Morgensztern D, Boffa DJ, et al: Treating locally advanced disease: An analysis of very large, hilar lymph node positive non-small cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg* 97:1149-1155, 2014
157. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383:1561-1571, 2014
158. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al: Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010
159. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al: Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716-722, 2012
160. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31-36, 1990
161. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, et al: Pancoast tumour: Current therapeutic options. *Clin Ter* 170: e291-e294, 2019
162. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1147-1153, 2000
163. Wright CD, Mathisen DJ: Superior sulcus tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2:43-49, 2001
164. Ginsberg RJ: Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: S33-S40, 1995 (suppl 2)
165. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al: Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 59:385-390, 2008
166. Shimizu K, Nakata M, Maeda A, et al: Induction chemoradiation therapy with cisplatin plus irinotecan followed by surgical resection for superior sulcus tumor. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:326-330, 2010
169. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al: Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870-876, 2015
171. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al: LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 31: S1142-S1145, 2020 (suppl 4)

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [3,4]

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

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

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

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

GoR

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

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

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

Tabelle 8: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

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

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

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

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3b	[624]	
	Starker Konsens	

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
Level of Evidence 3	[648] , [643] , [644] , [649] , [645] , [646] , [647]	
	Konsens	

Referenzen der Empfehlung

643. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T et al and Mok, T et al, J Clin Oncol Vol 20, 2603-4 and 2604-5). J Clin Oncol. 2002; 20:247-253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
644. Nicolson M, Gilligan D, Smith I, Groen H, Manegold C, van Meerbeeck J, et al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. J Clin Oncol. 2007;25:7518. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
645. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30:172-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>
646. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28:3138-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
647. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014;383:1561-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>
648. Forde P, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad M, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>
649. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Crowley, J., Chansky K, et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. J Clin Oncol. 2007; 25:7520

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[653] , [654] , [655] , [656] , [657]	
	Starker Konsens	

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[658] , [659] , [660]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[654] , [655] , [661] , [656]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[662]	
	Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[663]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

653. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
654. Burdett S, Pignon J, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
655. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins J, Johnson D, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/>
656. Sedrakyan A, Van Der MJ, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2004;128:414-419. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
657. Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, *Cancer*, Vol 76, p 593 - 601). *Cancer.* 1996;77:2413-2414. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
658. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
659. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
661. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected

stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501

662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>

663. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[670] , [680] , [681] , [682] , [683] , [684] , [685] , [686]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlung

670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>

680. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:493-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>

681. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIa non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol*. 2005;23:3480-3487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>

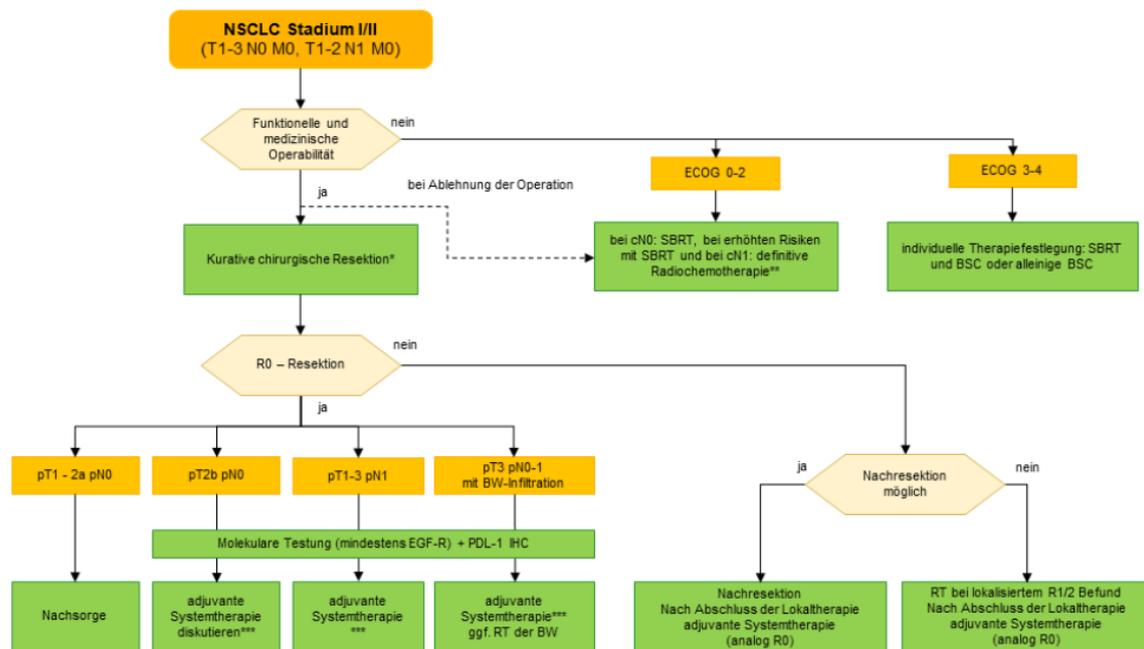
682. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R, Le Chevalier T, Belpomme D, Hurdebourcq M, et al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma A randomized trial of 267 patients GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer*. 1995;76:779-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>

683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer*. 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>

684. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother.Oncol*. 2002;62:11-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>

685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>

686. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIa non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann.Thorac.Surg*. 1997;64:1402-1407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>



BW-Infiltration: Brustwand-Infiltration; SBRT: Stereotactic body radiation therapy (stereotaktische Radiotherapie), RT: Radiotherapie, BSC: Best Supportive Care
 Operabilität und Resektabilität wird präoperativ seitens Thoraxchirurgie gemeinsam mit Pneumologie beurteilt.
 * (ggf. erweiterte) anatomische Lungenresektion + systematische Lymphknotendisektion, bei geeignetem Situs: minimal-invasiv; bei ausgedehntem N1 inductive Chemotherapie diskutieren
 ** SBRT (BED10 > 100 Gy) mit lokalisationsabhängigem Dosisregime, bei ultrazentralem Tumorsitz mit Beteiligung des proximalen Bronchialbaumes vorzugsweise an spezialisierten Zentren
 *** adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie; bei EGF-R Mut (Exon 19/21) zusätzlich TKI (derzeit ist Osimertinib zugelassen) oder bei PD-L1 Expression ≥ 50 % zusätzlich Atezolizumab

Abbildung: „8.36 Algorithmus Stadium I/II“

8.4 Pancoast-Tumor

(Methodikernanmerkung: Das Kapitel 8.4 kann der LL entnommen werden.)

8.5 Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

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

8.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[654], [697], [766], [767], [768], [769], [770], [679], [771], [667], [670], [671], [660], [772]	
	Starker Konsens	

8.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[770], [693], [776], [777], [778], [779], [780], [781], [782], [783], [784], [785], [786], [787], [769], [788], [789], [667], [670], [671], [660], [678], [790], [756], [791], [772]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[662]	
	Starker Konsens	

8.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[663]	
	Starker Konsens	

8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[609] , [809] , [810] , [811] , [812] , [813] , [814] , [815] , [816] , [817] , [693] , [352] , [615] , [683] , [795] , [818]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[820] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

352. Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck H, Muley T, Kayser K, et al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. *Chirurg*. 1997;68:1014-9
609. Wang Y. Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small-cell lung cancer is beneficial to elderly patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13604-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301/>
615. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer Eastern Cooperative Oncology Group. *N.Engl.J.Med*. 2000;343:1217-1222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>
654. Burdett S, Pignon J, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
663. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
667. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst*. 2003;95:1453-1461. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>

671. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:2589-2597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
678. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1610-1623. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
679. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer.* 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
697. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, Dujon A, Pujol J, Brichon P, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2981-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
766. Korevaar D, Crombag L, Cohen J, Spijker R, Bossuyt P, Annema J. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):960-968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/>
767. Schmidt-Hansen M, Baldwin D, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD009519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/>
768. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
769. Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):173-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/>
770. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, Johnstone D, Johnson E, Harpole D, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5043-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614/>
771. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, et al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2546-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668/>
772. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
776. Tachihara M, Dokuni R, Okuno K, Tokunaga S, Nakata K, Katsurada N, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin with a short hydration method for completely resected nonsquamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(9):2536-2541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237/>
777. Kreuter M, Vansteenkiste J, Griesinger F, Hoffmann H, Dienemann H, De Leyn P, et al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol. *BMC Cancer.* 2007;7:77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518/>
778. Hainsworth J, Williams S, Einhorn L, Birch R, Greco F. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):666-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097/>

779. McHugh D, Funt S, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1332-1337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
781. Eberhardt W, Gauler T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
782. Einhorn L, Rapoport B, Navari R, Herrstedt J, Brames M. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):303-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710/>
783. Borner M, Joncourt F, Hotz M. Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells. *Br J Cancer.* 1997;76(11):1448-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941/>
784. de Vries G, Rosas-Plaza X, van Vugt M, Gietema J, de Jong S. Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915/>
785. Feldman D, Bosl G, Sheinfeld J, Motzer R. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299(6):672-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356/>
786. Einhorn L, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):293-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004/>
787. Osieka R, Brunsch U, Gallmeier W, Seeber S, Schmidt C. [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1976;101(6):191-5, 199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396/>
788. Metzenmacher M, Kopp H, Griesinger F, Reinmuth N, Sebastian M, Serke M, et al. A randomized, multicenter phase II study comparing efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens of cisplatin and pemetrexed in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835921996506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223/>
789. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:265-271. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
790. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von BC, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1752-1759. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>
791. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
797. Zertifizierungssystem der DKG - Erhebungsbögen, Kennzahlen und Checklisten im Überblick. 2021; URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
809. Yuan M, Men Y, Kang J, Sun X, Zhao M, Bao Y, et al. Postoperative radiotherapy for pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer with positive surgical margins. *Thorac Cancer.* 2021;12(2):227-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
811. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, Luo J, Zheng J, et al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy. *J Cancer.* 2017;8(11):2097-2103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411/>
812. Petrella F, Spaggiari L. Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(8):919-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616/>
813. Brandt W, Yan W, Leeman J, Tan K, Park B, Adusumilli P, et al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):848-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005/>

814. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock Y, Akerley W, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):333-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
816. Shepherd A, Iocolano M, Leeman J, Imber B, Wild A, Offin M, et al. Clinical and Dosimetric Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol.* 11(1):e52-e62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790/>
817. Paumier A, Le Pécoux C. Post-operative radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):423-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
820. Wu S, Shaikh F, Cerfolio R, Cooper B. PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1585-1586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194/>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
822. Robinson C, Patel A, Bradley J, DeWees T, Waqar S, Morgensztern D, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):870-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283/>
823. Péchoux C, Mercier O, Belemsagha D, Bouaita R, Besse B, Fadel E. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *EJC Suppl.* 2013;11(2):123-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121/>
824. Le Pécoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
825. Group PMT. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998;352:257-263. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
826. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:2998-3006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>

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

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence 1a	[829] , [815] , [792] , [781] , [768] , [830] , [831] , [832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838] , [839] , [840] , [841] , [842] , [358] , [685] , [843] , [756] , [818] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848]	
	Konsens	

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad B	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[850] , [851] , [852] , [781] , [792] , [693] , [853]	
	Konsens	

8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Level of Evidence 2b	[855] , [810] , [792] , [698] , [856] , [857] , [858] , [859] , [860] , [821] , [861] , [862] , [863] , [864] , [865] , [866] , [824]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlungen

358. Thomas M, Rube C, Semik M, von EM, Freitag L, Macha HN, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:1185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>
685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
698. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
768. Eberhardt W, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
781. Eberhardt W, Gauler T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
792. Pless M, Stupp R, Ris H, Stahel R, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-

- Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
824. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology. 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
829. Farray D, Mirkovic N, Albain K. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23(14):3257-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313/>
831. Pöttgen C, Gauler T, Bellendorf A, Guberina M, Bockisch A, Schwenzler N, et al. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(21):2526-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220/>
832. Früh M, Betticher D, Stupp R, Xyrafas A, Peters S, Ris H, et al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). J Thorac Oncol. 2019;14(1):115-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838/>
833. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffé P, von Briel C, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(6):1092-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624/>
834. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613/>
835. Pöttgen C, Eberhardt W, Bildat S, Stüben G, Stamatis G, Hillejan L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. Ann Oncol. 2002;13(3):403-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471/>
836. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Surgery in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet. 2009;374(9687):359-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715/>
837. Junker K, Langner K, Klinke F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest. 2001;120(5):1584-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138/>
838. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. Eur Respir J. 2005;26(2):192-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
840. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(3):433-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079/>
841. Behera M, Steuer C, Liu Y, Fernandez F, Fu C, Higgins K, et al. Trimodality Therapy in the Treatment of Stage III N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Analysis. Oncologist. 2020;25(6):e964-e975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenbergs C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent

- resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
844. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;30:175-185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>
845. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
846. Le CT, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1994;10 Suppl 1:S239-S244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>
847. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000;117:358-364. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
848. Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A, Korfee S, Stuben G, Teschler H, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:4987-92
850. Hainsworth J, Waterhouse D, Shih K, Boccia R, Priego V, McCleod M, et al. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2018;118:6-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004/>
851. Masters G, Wang X, Hodgson L, Shea T, Vokes E, Green M. A phase II trial of high dose carboplatin and paclitaxel with G-CSF and peripheral blood stem cell support followed by surgery and/or chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer: CALGB 9531. *Lung Cancer.* 2011;74(2):258-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989/>
852. De Candis D, Stani S, Bidoli P, Bedini V, Potepan P, Navarra P, et al. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol.* 2003;26(3):265-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598/>
853. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:1698-1704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
855. Chun S, Hu C, Choy H, Komaki R, Timmerman R, Schild S, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):56-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064/>
856. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, et al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(5):464-471.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508/>
857. Shang X, Li Z, Lin J, Yu H, Zhao C, Wang H, et al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based Study. *Journal of Oncology.* 2020;2020:1087237. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>
858. Osarogiagbon R, Faris N, Stevens W, Fehnel C, Houston-Harris C, Ojeabulu P, et al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):371-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180/>
859. Sun X, Men Y, Wang J, Bao Y, Yang X, Zhao M, et al. Risk of cardiac-related mortality in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Thorac Cancer.* 2021;12(9):1358-1365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811/>
860. Arriagada R, Dunant A, Pignon J, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916/>
861. Billiet C, De Ruyscher D, Peeters S, Decaluwé H, Vansteenkiste J, Dooms C, et al. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1538-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454/>

862. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD002142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451/>
863. Sun J, Noh J, Oh D, Kim H, Lee S, Choi Y, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(12):1806-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948/>
864. Shen W, Ji J, Zuo Y, Pu J, Xu Y, Zong C, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):120-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868/>
865. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, Vansteenkiste J, Doooms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):3-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/>
866. Girard N, Mornex F, Douillard J, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer.* 2010;69(1):86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013/>

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

8.52	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2022
EK	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.48 und 8.49) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	
8.53	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

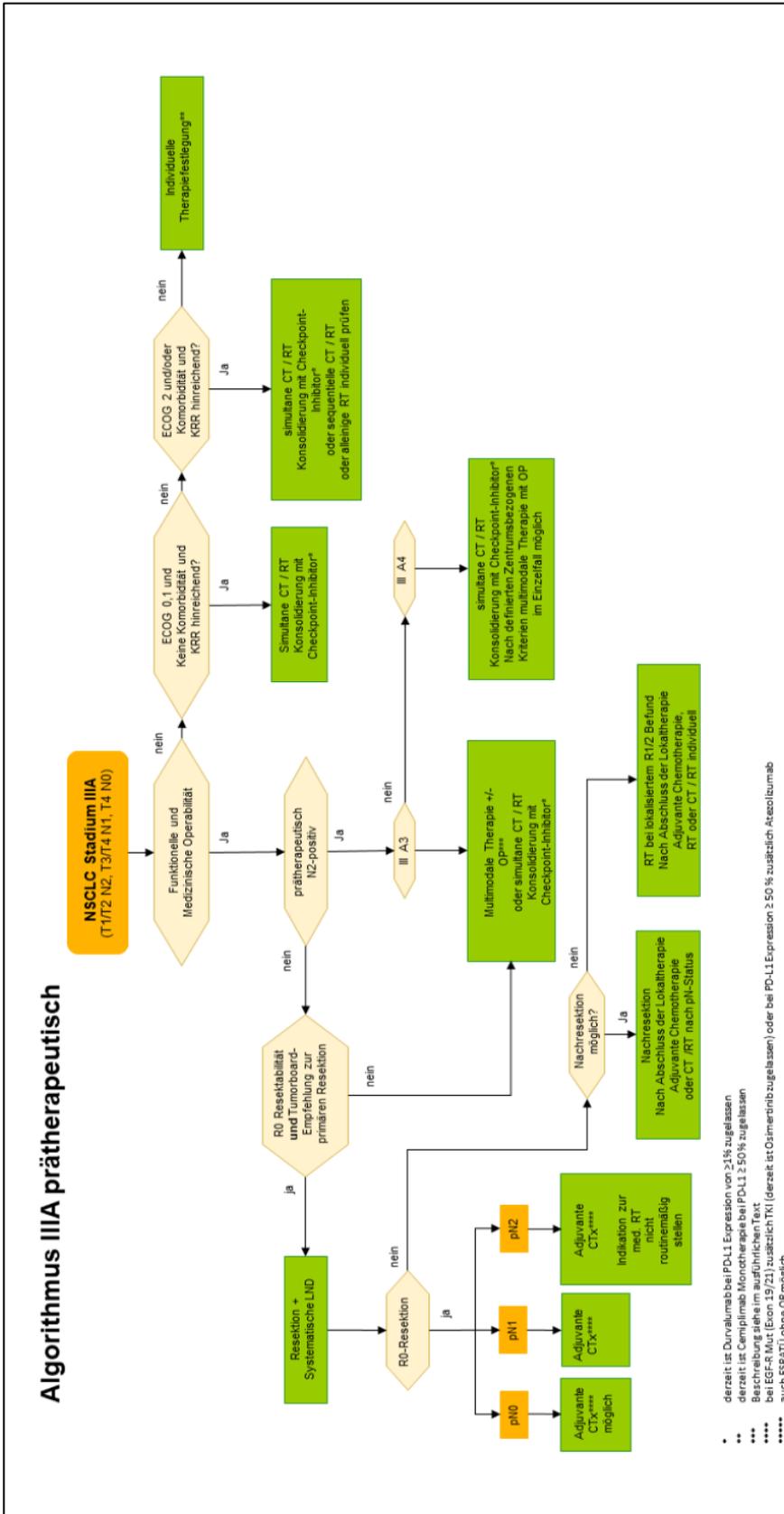
8.5.5 Stadium IIIA4 nach Robinson-Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

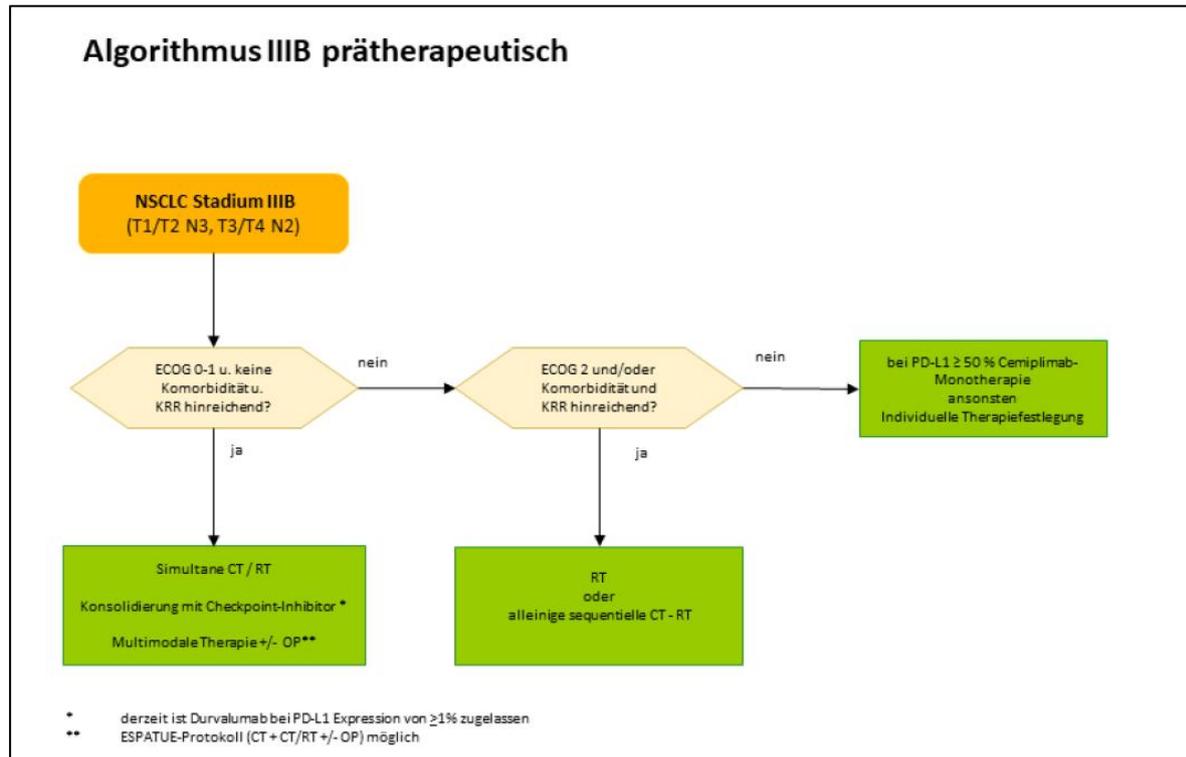
8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
Level of Evidence 1b	[842] , [693] , [810] , [792] , [780] , [884] , [885] , [886] , [887] , [888] , [889] , [715] , [880] , [879] , [839] , [843] , [756] , [689]	
	Starker Konsens	

Referenzen der Empfehlung

689. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350

693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
715. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenbergs C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
879. Curioni-Fontecedro A, Perentes J, Gelpke H, Xyrafas A, Bouchaab H, Mach N, et al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to cetuximab in resectable stage IIIB NSCLC: a multicentre phase 2 trial (SAKK 16/08). *Br J Cancer.* 2019;120(10):968-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393/>
880. Guberina N, Pöttgen C, Schuler M, Guberina M, Stamatis G, Plönes T, et al. Comparison of early tumour-associated versus late deaths in patients with central or >7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung-cancer undergoing trimodal treatment: Only few risks left to improve. *Eur J Cancer.* 2020;138:156-168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370/>
884. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman M, Krasna M, Burrows W, Gore E, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):456-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206/>
885. Cerfolio R, Bryant A, Jones V, Cerfolio R. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):718-23; discussion 723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668/>
886. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734/>
887. Pöttgen C, Stuschke M, Graupner B, Theegarten D, Gauler T, Jendrossek V, et al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. *BMC Cancer.* 2015;15:363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191/>
888. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
889. Bradley J, Hu C, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for





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

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR

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

LoE/ GoR

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

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Updates-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019]. Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]

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

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

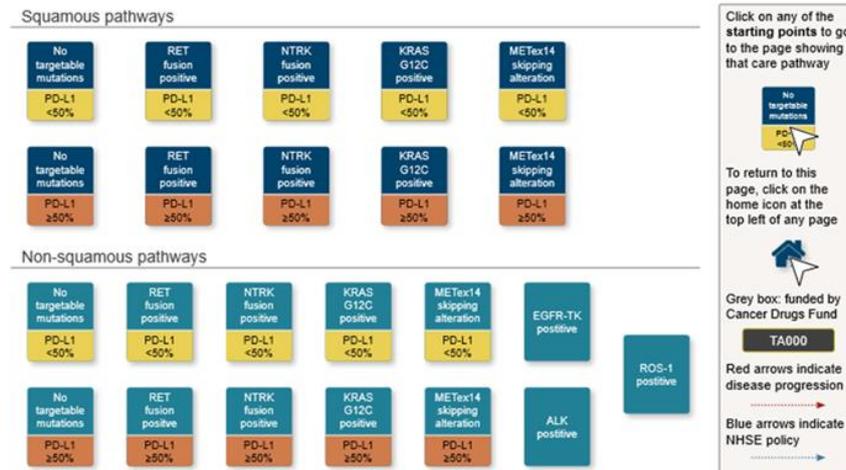
Treatment pathways

We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

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

Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options

22 September
2022



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

Passiglia F et al., 2020 [7].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE
- The global quality of evidence was defined as follow:
 - High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.

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

Recommendations

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

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

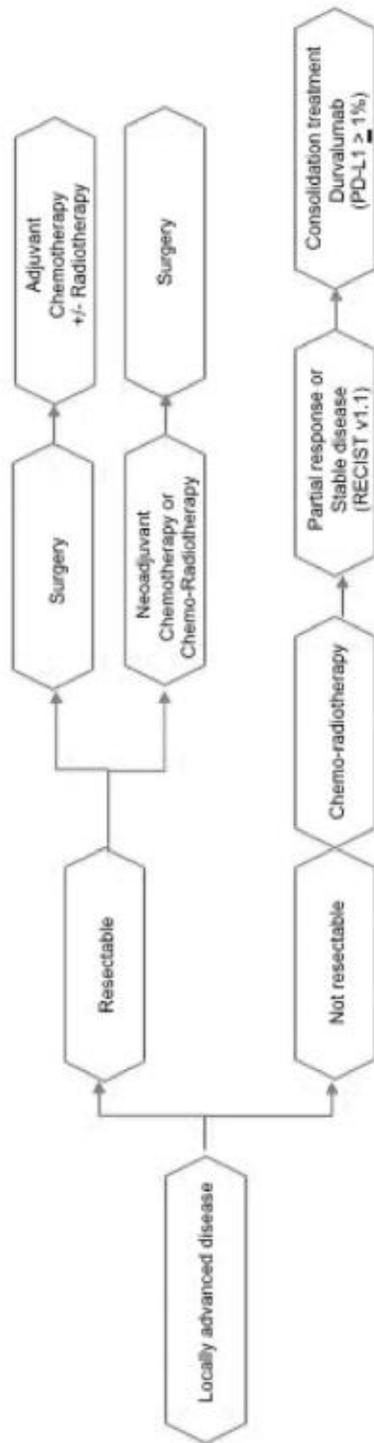


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

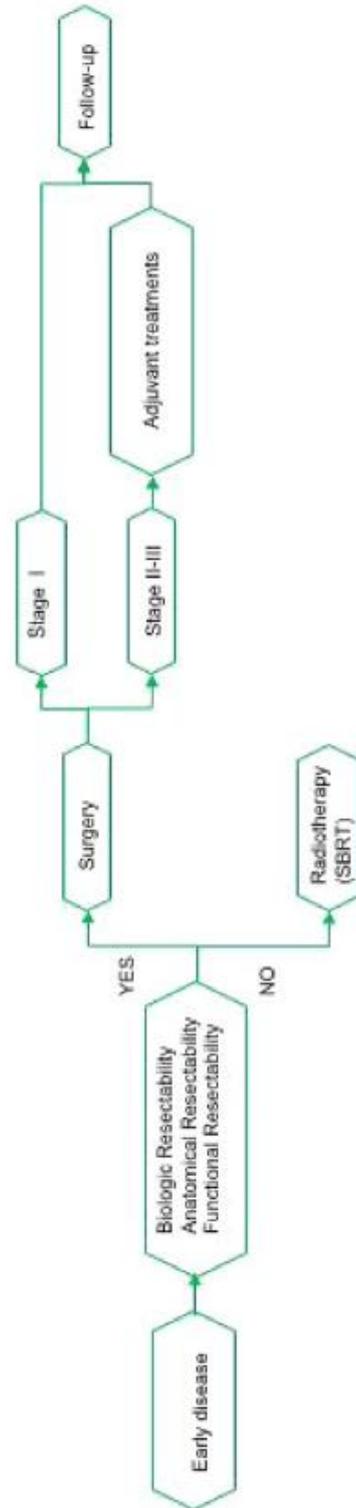


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

Hintergrund

5. Treatment of early disease

5.3. Adjuvant treatments

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

Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall- cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J. Clin. Oncol.* 28 (1), 29–34.

- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7 (9), 719–727.
- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (July 19), 3138–3145.
- Goss, G.D., O’Callaghan, C., Lorimer, I., et al., 2013. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J. Clin. Oncol.* 31 (27), 3320–3326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1816>. Sep 20.
- Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., et al., 2015. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33 (34), 4007–4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>. Dec 1.
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., et al., 2019. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): the JIPANG study. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8501. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501. May 20
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J.R., et al., 2016. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J. Thorac. Oncol.* 11 (January 1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.014>
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Ou, W., Sun, H., Ye, X., et al., 2010. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1033–1041.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352, 257–263.
- Salazar, M.C., Rosen, J.E., Wang, Z., et al., 2017. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 3, 610–619
- Strauss, G.M., Herndon 2nd, J.E., Maddaus, M.A., et al., 2008. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer treatment Group study groups. *J. Clin. Oncol.* 26, 5043–5051.
- Yue, D., Xu, S., Wang, Q., et al., 2018. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 6 (November 11), 863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
- Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., et al., 2018. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19 (January 1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

6. Treatment of locally advanced disease

6.1.2. Neoadjuvant treatments

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

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

pneumonectomy. Another study compared sequential chemoradiation versus chemotherapy alone as induction treatment in stage III (N2) NSCLC, showing no significant OS differences between the two arms (Pless et al., 2014). These data suggest that concurrent chemoradiation may be an effective induction strategy in selected patients with stage IIIA-IIIB (N2) NSCLC, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

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

Referenzen

- Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W., et al., 2009. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 373, 379–386.
- Bruni, A., Grossi, F., Katia, F., et al., 2018. The standard of care for LA-NSCLC in the era of Immunotherapy (IT): an Italian National Survey on the current pattern of care among Italian Thoracic Oncologist Community. *Ann. Oncol.* 29 (suppl 8) viii488–viii492.
- Lim, E., Harris, G., Patel, A., et al., 2009. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1380–1388.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, 2014. Preoperative chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383, 1561–1571.
- Pless, M., Stupp, R., Ris, H., et al., 2014. Final results of the SAKK 16/00 Trial: a randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 25 (suppl 4) 1v417.

6.1.3. Adjuvant treatments

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

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

Referenzen

- Billiet, C., Decaluvé, H., Peeters, S., et al., 2014. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a metaanalysis. *Radiother. Oncol.* 110, 3–8.
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Liu, T., Mu, Y., Dang, J., et al., 2019. The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J. Cancer* 10 (17), 3941–3949 June 24.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*(2) CD002142.

Pisters, K. et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

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

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

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

- **Recommendation 1.3**
Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 \geq 1% after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

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

Referenzen zu den Empfehlungen

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

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

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

Referenzen zu den Empfehlungen

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2023)
am 13.06.2023

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

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023 ^{1,2,3}

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

³ Ab 01.2023 preprint [pt] in PubMed eingefügt, durch NOT ausgeschlossen

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 13.06.2023 ⁴

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

⁴ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]))
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
2. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680615.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
5. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.06.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-6614165525573>.
6. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.
7. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
8. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.

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

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-162

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10.07.2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aufweisen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Ein hohes Rezidivrisiko des resezierbaren NSCLC besteht in den Stadien IIB–IIIA nach der aktuellen 8. Version der TNM-Klassifikation, also vor allem bei großen Primärtumoren (> 5 cm) oder positivem Nodalstatus (N1–N2). Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie ist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen; der Kombinationspartner wird in Abhängigkeit von der Histologie (platteneithelial vs. nichtplatteneithelial) und von Komorbiditäten gewählt.
Eine postoperative Radiotherapie ist bei R0-Resektion nur ausnahmsweise indiziert; eine neoadjuvante Chemoradiotherapie im Stadium IIIA zeigte in einer Metaanalyse im Vergleich zur Chemotherapie keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebensraten (1).
Inzwischen liegen positive Resultate aus Phase-III-Studien zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) vor. Hieraus kann derzeit noch kein Standard definiert werden (siehe unten), die molekulare Testung auf PD-L1 aus der Primärbioptie/Liquid Biopsy sollte jedoch für individuelle Entscheidungen bereits Standard sein.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie wurde im Vergleich zur Chemoradiotherapie in einer Reihe von Studien vornehmlich bei NSCLC im Stadium IIIA untersucht (1). Eine Phase-III-Studie zur Kombination aus Nivolumab und neoadjuvanter Chemotherapie des resektablen NSCLC vs. alleiniger Chemotherapie ergab ein deutlich höheres ereignisfreies Überleben (EFS) in der Kombination als unter alleiniger Chemotherapie bei PD-L1-Expression > 1 % (2); der Anteil kompletter pathologischer Remissionen unter Kombination mit dem ICI lag mit 24 % vs 2,2 % deutlich höher (2). Ein erhöhtes OS konnte bislang nicht gezeigt werden. Nivolumab wurde für die oben genannte Indikation inzwischen zugelassen. Weitere Studien zur Rolle von ICI in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie mit abweichendem Design wie prä-/postoperativem ICI-Einsatz bzw. adjuvanter ICI-Monotherapie nach Kombinationschemotherapie ergaben ebenfalls Vorteile für die Chemoimmuntherapie (3, 4).

Die ausgeprägte Heterogenität der Patientenkollektive insbesondere im Stadium III, die in den Studien teils recht breiten Einschlusskriterien hinsichtlich der Krankheitsstadien und das jeweils unterschiedliche Studiendesign erlauben bislang keine Definition eines Standards für die Chemoimmuntherapie im neoadjuvanten Setting. Generell kann anhand prädefinierter Subgruppenanalysen davon ausgegangen werden, dass der größte Effekt einer Einbeziehung von ICI in die neoadjuvante Therapie im Stadium IIIA sowie bei erhöhter PD-L1-Expression zu beobachten ist. Therapieentscheidungen sollten daher im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards anhand der folgenden Kriterien getroffen werden:

1. Wahrscheinlichkeit, dass eine R0-Resektion ohne vorherige Systemtherapie möglich ist; Risiko der Tumorprogression unter neoadjuvanter Therapie (neoadjuvanter vs. adjuvanter Ansatz),
2. Einschätzung des individuellen Risikos für schwere UAW der Immuntherapie (Pat. mit aktiven Immunopathien waren in den Studien ausgeschlossen),
3. Komorbiditäten, Alter, ECOG > 1.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie setzt in jedem Fall ein engmaschiges Monitoring der Patienten voraus.

Referenzliste:

1. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018; 16(1):8. doi: 10.1186/s12957-018-1313-x.
2. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308):1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.

4. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-162

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)	
Datum der Erstellung	17. Juli 2023

Indikation
...ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aufweisen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Die neoadjuvante, platinbasierte Kombinationschemotherapie (sog. Induktionstherapie) ist eine der Therapieoptionen beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in den klinischen Stadien II, IIIA und IIIB. Sie wird mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, präferenziell einem Taxan (alternativ: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin) durchgeführt. Entscheidungskriterien sind das Risiko für eine R1/R2-Resektion, Komorbidität, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. Die Therapieoptionen wurden im Sommer 2022 durch Daten zur Wirksamkeit einer Immunchemotherapie erweitert. Allerdings sind bisher keine Immuncheckpoint-Inhibitoren für die neoadjuvante Therapie zugelassen.</p> <p>Alternative zur neoadjuvanten Therapie ist die adjuvante systemische Therapie nach Resektion. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - platinhaltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA, gefolgt von - bei PD-L1 Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ in den Stadien IIA – IIIA und bei <i>EGFR/ALK</i> Wildtyp: Atezolizumab;

Die systemische platinhaltige Chemotherapie in der adjuvanten Therapie sollte präferentiell mit Cisplatin durchgeführt werden, viele neoadjuvante Studien haben auch eine Kombinationstherapie mit Carboplatin beinhaltet. Wichtig bei der neoadjuvanten Therapie ist es, die Therapie so zu gestalten, dass der Patient die Operation erreicht. Die patientenindividuelle Entscheidung über die Wahl der Arzneimittel ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und den Vorgaben der jeweiligen Standard-setzenden Studien.

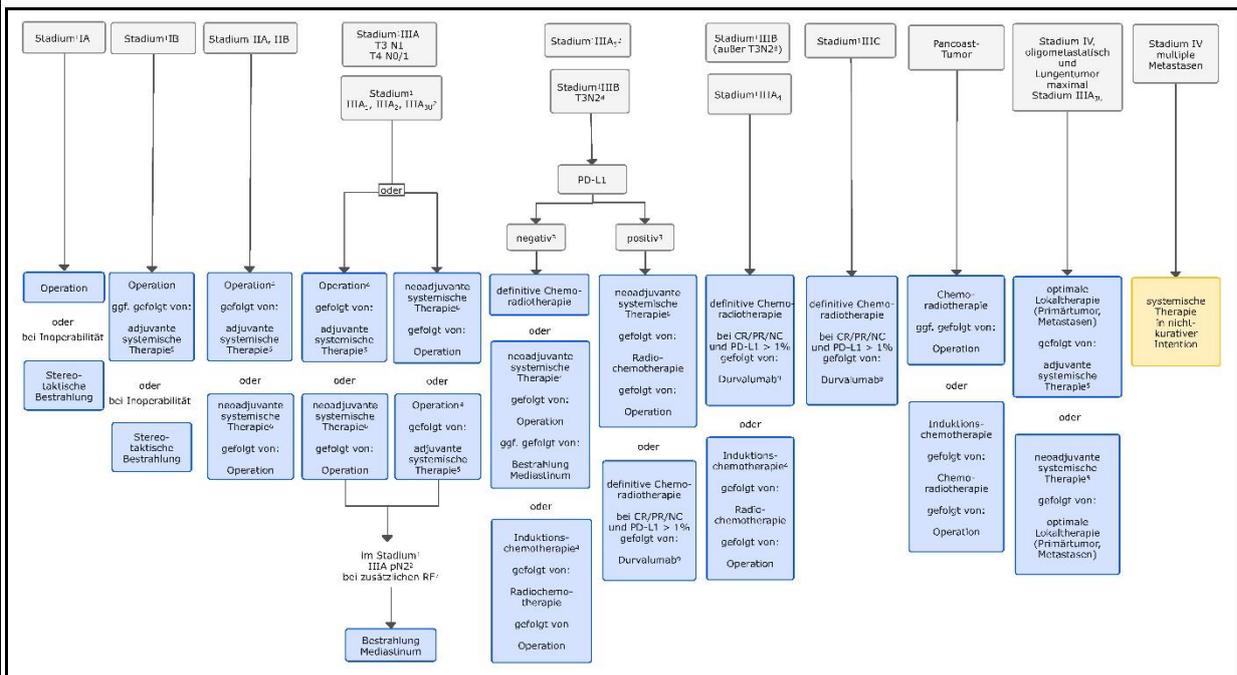
Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich gegenüber unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation (2023-B-020) nicht grundlegend geändert, aber durch neue Daten erweitert.

Stand des Wissens

Die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) erfolgt stadienabhängig [1, 2], in den frühen Stadien mit kurativem Therapieanspruch, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) [2]



Legende: ➔ kurativ intendierte Therapie; ➔ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ klinische Stadien;

² Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen;

³ negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%;

⁴ Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumoresektion bzw. -ablation;

⁵ die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und
- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8 und

- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;
- oder eine Kombination aus diesen Optionen

⁶ Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus.

⁷ zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

⁸ pT3 Kriterium aufgrund der Tumorgroße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt;

⁹ siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

Stadium IIA und IIB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56% [1, 2]. Im Stadium IIA und IIB sollte eine Systemtherapie, adjuvant oder als Induktionstherapie, durchgeführt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [3]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe.

Aus dem CRISP Register ist bekannt, dass 79% der Pat. im Stadium II/III mit primärer OP eine adjuvante Chemotherapie erhalten (309 von 392). Bezogen auf Pat. mit adjuvanter Chemotherapie erhalten ca. 25% Carbo- und 65% Cisplatin (der Rest wechselt oder erhält platin-freie Chemo).

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Bisher vorliegende, therapierelevante Ergebnisse für Pat. ohne sensitivierende *EGFR*-Mutationen sind:

- Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - In der IMpower 010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-III A (TNM 7) nach adjuvanter Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und zeigten einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR*- bzw *ALK*-Alteration). Daten zum Einfluss von Atezolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif [4], allerdings mit einer HR von 0,42 für die zugelassene Gruppe statistisch hoch signifikant und klinisch relevant. Kritisch ist darauf hinzuweisen, dass die aktuelle Klassifikation des NSCLC nach TNM 8 durchgeführt wird, wodurch sich individuelle Verschiebungen in der Indikation ergeben.

Eine Alternative zur adjuvanten Systemtherapie ist die Induktionschemotherapie, auch als präoperative (bei primär resektablen Pat.) oder neoadjuvante (bei potentiell resektablen Pat.) Therapie bezeichnet. Basis der Induktionschemotherapie beim NSCLC vor Operation waren zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien zum Vergleich dieser neuen Therapieform versus alleinige Operation. Die Ergebnisse suggerierten einen Überlebensvorteil für die Induktionschemotherapie bei Pat. im Stadium IIIA. Die größte Metaanalyse auf der Basis individueller Daten von 2.385 Pat. schloss die klinischen Stadien IB (nach UICC7, 46% der Pat.), IIB (26%) und IIIA

(21%) ein, und zeigte eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate durch die kombinierte Therapie (HR 0,87; p = 0,0007) [5]. Im indirekten Vergleich entsprechen die Daten dieser kombinierten Therapie denen der adjuvanten Chemotherapie. Allerdings sind die Kollektive nicht identisch. Die Einschlusskriterien zur Induktionschemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht. Die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten in DKG zertifizierten Zentren nicht mehr als 28% der R0 resezierten Patienten, eine Carboplatin-haltige adjuvante Chemotherapie weitere etwa 20% der Patienten, so dass weniger als 50% aller Patienten, die Kandidaten wären für eine adjuvante Chemotherapie sind, diese auch erhalten.

Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Nur eine spanische Studie führte einen dreiarmligen Vergleich von alleiniger Operation versus einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Therapie durch, ohne Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den Studienarmen [6] (bei allerdings einem hohen Anteil von Pat. im Stadium I, in denen weder die neoadjuvante noch die adjuvante perioperative Therapie einen Vorteil bringt). Argument für die Induktionstherapie ist die höhere Therapieadhärenz, bezogen auf die Systemtherapie. Auch ist die Morbidität der postoperativen Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht. Potentiell ist in der neoadjuvanten Situation die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wirksamer als in der adjuvanten Situation, da das Immunsystem weder durch die Operation noch die adjuvante Chemotherapie eingeschränkt ist und in Anwesenheit des Tumors die Anzahl von Neoantigenen und damit die Anzahl von anti-Tumor-T-Zell Klonen erhöht sein kann.

Im Mai 2022 wurden die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorgelegt [7]. In die CheckMate 816-Studie wurden auch Pat. im Stadium II (UICC 8) aufgenommen, die Studie war allerdings nicht gepowert für die Stadien-Subgruppen, so dass der Vorteil im Stadium IB und II (UICC7, Stadium II UICC8) zwar numerisch vorhanden, aber nicht statistisch signifikant war.

Im Juni 2023 wurde die Daten von KEYNOTE-671 zur neoadjuvanten Immunchemotherapie mit Pembrolizumab + platinhaltiger Chemotherapie publiziert [8]. Sie umfasst eine neoadjuvante Immunchemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Immuntherapie. Hier zeigte sich im Stadium II ein positiver Effekt der Immunchemo- gegenüber der Chemotherapie (HR 0,65). Der Effekt war allerdings im Stadium II zum Zeitpunkt des publizierten Datenschnitts nicht statistisch signifikant. Das trifft auch auf Pat. mit einem PD-L1 TPS <1% (HR 0,77) zu.

Im April des Jahres wurde eine weitere Studie mit Durvalumab vorgestellt, die ebenfalls ein positives Signal für die Patienten mit der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie zeigte (AEGEAN Studie).

In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Pat. Sie kann auch indiziert sein in einer R1 oder R2 Situation, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist.

Stadium III - Übersicht

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Pat. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und

40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [1, 2]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant.

Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1

Die Therapieempfehlungen für Pat. im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N1 entsprechen im Wesentlichen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen aufgrund der Tumorlokalisierung oder von Komorbiditäten vorliegen. In der Regel sollten Pat. mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Pulmonalarterie, Mediastinum, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der potenziellen Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen vorgestellt werden. Bei Infiltration von Aorta oder Ösophagus (T4 extension (T4 Ext)) sind operative Verfahren wegen der hoch komplexen Eingriffe mit hoher Mortalität eher zurückhaltend zu bewerten. Es wird dringend empfohlen, die Vorgehensweise in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zu besprechen. Bei einem durch Befall mehrerer ipsilateraler Lungenlappen bedingten T4-Stadium sollte die Integration einer Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, bei hoher PD-L1-Expression und *EGFR/ALK WT* anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die Induktionschemotherapie. Die Metaanalyse von 3 prospektiv randomisierten Studien zeigte, dass die Induktionschemotherapie und die Induktionsradiochemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die pathologische CR der mediastinalen Lymphknoten haben, ohne die periinterventionelle Mortalität zu beeinflussen. In der Radiochemotherapie-Gruppe erreichten mehr Pat. eine R0 Resektion. Allerdings fanden sich keine langfristigen Unterschiede zwischen Chemo- und Radiochemotherapie hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 2, 4, und 6 Jahren [9, 10].

Aktuell liegen die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vor. In der CheckMate 816-Studie führte die Kombination Platin-haltiger Chemotherapie mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer, kompletter Remissionen von 2,2 auf 24,0%, zur Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit (HR 0,63; $p=0,005$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; $p=0,008$) [7], allerdings sind die Daten noch unreif. Nivolumab ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen. Der positive Effekt in Bezug auf das ereignisfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit ist in der aktuellen Auswertung auf Pat. im Stadium IIIA und auf Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf den Tumorzellen beschränkt. 83,2% der Pat. im Immunchemo- und 75,4% der Pat. im Chemotherapie-Arm wurden einer Operation in kurativer Intention zugeführt. Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist, dass potenziell alle Pat. einer solchen, ICI-haltigen Therapie zugeführt werden können. Kritisch ist ein engmaschiges Monitoring, um Nonresponder rechtzeitig zu identifizieren und den Zeitpunkt einer kurativ intendierten Operation nicht zu verpassen.

Die Ergebnisse werden gestützt durch Daten einer kleineren, randomisierten Studie bei 87 Pat. in den Stadien IIIA und IIIB [10]. Hier führte die Hinzunahme von Nivolumab zu einer Platin-basierten Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen (7 vs 37), zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,47) und auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,43).

Der Effekt war auch in der Subgruppe der Pat. im Stadium III statistisch signifikant (HR 0,54; KI 0,42-0,70). Die Studie nahm alle Pat. auf. Der Effekt zugunsten der Immunchemotherapie war größer bei Pat. mit PD-L1 TPS $\geq 1\%$.

Im Juni 2023 wurde die Daten von KEYNOTE-671 zur perioperativen Immunchemotherapie mit Pembrolizumab + platinhaltiger Chemotherapie publiziert [9]. Sie umfasst eine neoadjuvante Immunchemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Immuntherapie. In der Gesamtstudie mit 797 Pat. führte die Immunchemo- gegenüber der Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen (4,0 vs 18,1%), zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,58; $p < 0,00001$) und auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; $p = 0,02124$). Der Effekt war auch in der Subgruppe der Pat. im Stadium III statistisch signifikant (HR 0,54; KI 0,42-0,70). Die Studie nahm alle Pat. auf. Der Effekt zugunsten der Immunchemotherapie war bei Pat. mit einem PD-L1 TPS $< 1\%$ statistisch nicht signifikant (HR 0,77).

Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter Beisein der Thoraxchirurgen sollte immer die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorsektion (R0) sein. Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemo(immun)therapie in ablativer Intensität als definitive Lokaltherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).

Stadium IIIA₁, IIIA₂, IIIA_{3U}

Bei Pat. in den Stadien IIIA₁ und IIIA₂ ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst in der histologischen Aufarbeitung bzw. intraoperativ diagnostiziert worden, diese Pat. sind als N0 oder N1 in die Operation gegangen. Bei diesen Pat. ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führte in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Pat. im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% [3], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbin adjuvant behandelten Pat. um 14,7%. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Bei hoher PD-L1 Expression und *EGFR/ALK WT* sollte anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab erfolgen [4].

Wurde intraoperativ ein N2-Befall per Schnellschnitt-Diagnostik gesichert (IIIA₂) und der Eingriff anschließend ohne Resektion abgebrochen, ist das ursprünglich geplante Therapieregime neu zu bewerten. Interdisziplinär ist zu entscheiden, ob in Kenntnis des neuen Befundes nunmehr ein Protokoll mit Induktionschemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion oder eine definitive Radiochemo(immun)therapie gewählt wird.

Die zusätzliche postoperative Strahlentherapie des Mediastinums nach R0-Resektion wird nicht generell empfohlen [1, 2].

Nach einer R1-Resektion – ohne die Option einer Nachresektion – kann die Strahlentherapie als primäre adjuvante Therapie indiziert sein. Zusätzliche Entscheidungsfaktoren für die interdisziplinäre Tumorkonferenz sind die lokale Situation und der N-Status.

Stadium IIIA₃

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Pat. wird weiterhin kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob individuell ein kurativer Therapieanspruch besteht. Tumore mit T3N2

Situation, die unter TNM7 noch dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, fallen in der aktuellen Version TNM8 vollständig unter die Therapieempfehlung für das Stadium IIIB, sollten aber als IIIB (N2) wie Stadium IIIA gewertet werden und sind in allen neoadjuvanten Studien (T3N2, T4N2) vertreten. Da in früher begonnenen Studien zu neuen Arzneimitteln wie CheckMate 816 vermutlich etliche Pat. mit T3N2 eingeschlossen wurden, haben wir diese Subgruppe aus dem Stadium IIIB zusätzlich in dieses Kapitel aufgenommen. Dies ist insbesondere relevant, wenn das T3 Kriterium aufgrund der TumorgroÙe, Brustwandinfiltration oder einer GröÙe zwischen 5 -7 cm erfüllt wird.

Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind:

- primäre Operation bei Unilevel-N2 (IIIA_{3U}), gefolgt von adjuvanter Systemtherapie;
- definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress;
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Operation bzw. Bestrahlung. Die Induktionschemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7% absolut gegenüber einer alleinigen Operation [12].
- Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und abschließender Operation [13].

Stadium IIIA₄, Stadium IIIB

Diese Pat. gelten nicht als primär resezierbar, auch wenn die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA₄ und IIIB nicht prinzipiell auszuschließen und insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Pat. erwogen werden kann, wenn eine R0-Resektion realistisch erscheint [13]. Diese Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Checkmate 816 eingeschlossen worden, so dass auch potentiell operable Patienten neoadjuvanten (Induktions-) Therapien zugeführt werden können.

Bei Pat., die nicht lokal kurativ zu behandeln sind, oder deren Tumore nicht „in ein Strahlenfeld passen“, erfolgt die Therapie in nicht-kurativer Intention.

Durchführung der Induktionstherapie (neoadjuvante Therapie)

Die Einschlusskriterien zur neoadjuvanten (Induktions-) Chemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht. Durch EBUS/EUS und PET-CT ist die Wahrscheinlichkeit der Konsistenz der Stadienerhebung präoperativ und postoperativ jedoch sehr hoch. Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Argument für die neoadjuvante (Induktions-) Therapie ist die höhere Therapieadhärenz, bezogen auf die Systemtherapie sowie die Möglichkeit der Evaluation der Effektivität der neoadjuvanten Therapie per Bildgebung und per histopathologischer Untersuchung des Operationsmaterials. Die adjuvante Therapie hingegen therapiert blind, weil der Tumor komplett reseziert ist und damit die Effektivität der adjuvanten Therapie nur durch das Nicht-Auftreten eines

Rezidiv evaluiert werden kann. Desweiteren ist die Morbidität der adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht.

Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es für die Induktionstherapie nicht. Effektive Kombinationen medikamentöser Tumortherapie für die Induktionsmodalität sind

- Cisplatin / Paclitaxel
- Cisplatin / Docetaxel
- Cisplatin / Gemcitabin
- Cisplatin / Pemetrexed
- Cisplatin / Vinorelbin
- Carboplatin / Paclitaxel

In der Regel werden drei oder vier Zyklen der Induktionschemotherapie (wie bei der adjuvanten Therapie) appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 3. oder 4. Zyklus der Chemotherapie geplant. Kritisch ist ein engmaschiges Monitoring, um Nonresponder rechtzeitig zu identifizieren und den Zeitpunkt einer kurativ intendierten Operation nicht zu verpassen. Eine kleine chinesische Studie überprüfte 2 vs. 3 Zyklen der neoadjuvanten Therapie. Hier war die Gabe von 2 Zyklen der Gabe von 3 Zyklen deutlich unterlegen.

Die zwischenzeitlich publizierten Daten von drei randomisierten Studien zeigen einen signifikanten Vorteil der kombinierten Immunchemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Pat. im Stadium III mit einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ [7-9].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind ausführlich dargestellt. Sie betreffen vor allem das Stadium, die Expression von PD-L1 und die Komorbidität.

Eine Treibermutation wie EGFR und ALK gilt als Ausschlusskriterium für die adjuvante Therapie mit Atezolizumab. Patienten in der Checkmate 816 wurden ausgeschlossen von der Studie, wenn eine bekannte EGFR- und ALK-Alteration vorlag. Pat. mit einer bekannten EGFR- und ALK-Alteration würden von den meisten Experten als nicht Kandidaten für eine Chemo-Immuntherapie angesehen werden.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124

4. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. *Lancet* 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
5. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
6. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
7. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapie in Resectable Lung Cancer *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
8. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* Jun 3, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
9. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL et al.: Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* Jun 28, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2215530](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215530)
10. Chen X, Peng X, Zhou Y et al.: Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 16:8, 2018. DOI: [10.1186/s12957-018-1313-x](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1313-x)
11. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)
12. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 3. DOI: [10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)
13. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC et al.: Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol* 33:4194-4201, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.6812](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6812)