

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
und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination
mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 4. Dezember 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	41
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	57
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	65
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	69
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	74
5.6	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	86
D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 15. Mai 2025 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 12. Juni 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

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

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

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2025 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 Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab 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, gefolgt von Opdivo als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.12.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

Neoadjuvante Behandlung:

Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Pembrolizumab

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Atezolizumab, Durvalumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie und post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III) in Frage.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025
 - Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024
 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024
- 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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.

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

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko in den Tumorstadien IIA bis IIIB (T3-T4N2) nach der 8. Auflage AJCC eingeschlossen.

Hinsichtlich einer systemischen prä- und/oder postoperativen Therapie beim resektablen NSCLC kommen laut vorliegender Evidenz und den Empfehlungen in Leitlinien sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Therapiekonzepte in Betracht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.

Die Empfehlungen in den Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Zu den genannten neoadjuvanten Therapieoptionen zählen die Chemotherapie, die kombinierte Immunchemotherapie und die simultane Chemo-Strahlentherapie.

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.

Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei. Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes ebenfalls eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS $\geq 1\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, Nivolumab oder Pembrolizumab, kombiniert wird.

In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024). Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie scheidet jedoch als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus, da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel ebenfalls um Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Anwendung in der neoadjuvanten Behandlungsphase handelt.

Zudem steht seit der Zulassung vom 25.03.2024 mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie eine weitere kombinierte Chemoimmuntherapie zur Verfügung, deren Anwendung unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen wurde. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bzw. die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$).

Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung als kombinierte Chemoimmuntherapien und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden, die sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren befinden. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025; Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025). Der Stellenwert dieser Therapieschemata ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Durvalumab und Tislelizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden.

Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor. Die AkdÄ benennt die neoadjuvante Chemotherapie nur bei PD-L1-negativem Status als eine alternative Option zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. In den Leitlinien werden für das Stadium II keine konkreten chemotherapeutischen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen genannt. Für das Stadium IIIA3 sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. Als effektive Kombinationen gelten die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab; Beschluss vom 01.02.2024). In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer platinbasierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

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. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor.

Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie wird somit in der neoadjuvanten Behandlungsphase Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CA209-77T zu Nivolumab vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Nivolumab als Monotherapie in der adjuvanten Behandlungsphase nach Operation gegenüber platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase nach Operation.

In die Studie wurden insgesamt 461 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im den Stadien IIA (> 4 cm) bis IIIB (N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. Die relevante Teilpopulation von 256 Patientinnen und Patienten hat eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, dabei wurden 128 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm und 128 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt.

Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie in beiden Armen sind Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Docetaxel (bei Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom).

Die seit 2019 laufende Studie wird in 108 Studienzentren in Asien, Australien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % beziehen sich auf den Datenbankschluss vom 16. Dezember 2024.

Bewertung:

Die Daten der Studie CA209-77T sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete in der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie gefolgt von Placebo. Dies entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) in der adjuvanten Behandlungsphase. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) vor. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die neoadjuvante Behandlung Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie und für die darauf folgende adjuvante Behandlung Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.

Für Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko liegen für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie CA209-77T ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

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

Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegt eine Unterschätzung vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben, beziehungsweise für die eine perioperative Therapie geplant war, begründet. Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre.

Im Beschluss zu Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (Beschluss vom 17. Oktober 2024) liegt für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit

Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Dem vorliegenden Beschluss werden die Patientenzahlen von Patientengruppe a) des Beschlusses zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

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: 28. November 2025):

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (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: 1. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 360 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 480 mg Nivolumab als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 13 Zyklen.

Für Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 200 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen oder 400 mg alle 6 Wochen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 200 mg Pembrolizumab als Monotherapie alle 3 Wochen für bis zu 13 Zyklen oder 400 mg alle 6 Wochen für bis zu 7 Zyklen.

Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wird auf die in der Fachinformation von Nivolumab bzw. Pembrolizumab angegebenen Behandlungszyklen abgestellt und somit die gesamte Therapiedauer der beiden zeitlich begrenzten Therapien abgebildet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss wird für die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie eine Kostenspanne

abgebildet, die sich aus den niedrigsten Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie und den höchsten Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie zusammensetzt.

Der zu bewertende Wirkstoff Nivolumab und der Wirkstoff Pembrolizumab als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die neoadjuvante Behandlungsphase jeweils mit einer „platinbasierten Chemotherapie“ zugelassen. Da aus den Leitlinien keine einhelligen Aussagen zu Optionen für eine neoadjuvante, platinbasierte Chemotherapie hervorgehen, werden für die „platinbasierte Chemotherapie“ sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) von den Fachgesellschaften empfohlenen platinbasierten Chemotherapie-Kombinationen benannt.

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)².

Exemplarisch werden für die neoadjuvante Behandlungsphase folgende Kombinationstherapien herangezogen: 75 mg/m² KOF Cisplatin und 25 mg/m² – 30 mg/m² KOF Vinorelbin, 75 – 100 mg/m² KOF Cisplatin in Kombination mit 1 250 mg/m² KOF Gemcitabin, 75 mg/m² KOF Cisplatin in Kombination mit 75 mg/m² KOF Docetaxel, 75 mg/m² KOF Cisplatin in Kombination mit 500 mg/m² KOF Pemetrexed und 80 mg/m² KOF Cisplatin in Kombination mit 175 mg/m² KOF Paclitaxel.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)³ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).⁴

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 6 = 764,3 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg, AUC 6 = 917,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,8 mg, AUC 6 = 840,9 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur exemplarischen Ermittlung der Kosten für Carboplatin in der neoadjuvanten Behandlungsphase herangezogen. Die exemplarischen Dosierungen der Kombinationspartner entsprechen denen in der Kombination mit Cisplatin.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

³ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁴ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 16.10.2025]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed ⁵	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: Nivolumab (Monotherapie)				
Nivolumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed ⁵	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

⁵ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13	1	13
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	7	1	7

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					
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	4	12 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 – AUC 6 = 700,8 mg – 840,9 mg	700,8 mg – 840,9 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg – 2 x 450 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg – 8 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed ⁵	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	8	8 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Adjuvante Behandlung: Nivolumab (Monotherapie)					
Nivolumab	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2	8 x 100 mg
Carboplatin	AUC 5 – AUC 6 = 700,8 mg – 840,9 mg	700,8 mg – 840,9 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg – 2 x 450 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg – 8 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed ⁵	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ²	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg –	8	8 x 50 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	= 47,8 mg – 57,3 mg		1 x 50 mg + 1 x 10 mg		8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13	26 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	7	28 x 100 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	1,77 €	10,29 €	216,18 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	1,77 €	10,29 €	216,18 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2025

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 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Juni 2025 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 13. Juni 2025 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 10. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Oktober 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. November 2025 19. November 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Dezember 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Dezember 2025

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 und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 4. Dezember 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2025 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 18. Dezember 2025 (BAnz AT 29.01.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 4. Dezember 2025 zu dem Anwendungsgebiet „Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 4. Dezember 2025
In Kraft getreten am: 4. Dezember 2025
BAnz AT 09.02.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Mai 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Dezember 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neoadjuvante Behandlung:

Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-81), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1Expression $\geq 1\%$; neoadjuvante und adjuvante Therapie

circa 3 240 bis 3 680 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: 28. November 2025):

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

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

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1Expression $\geq 1\%$; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	
Nivolumab	17 439,60 €
Carboplatin	1 452,80 € – 1 729,44 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
Docetaxel	1 960,28 €
Gemcitabin	1 859,36 €
Paclitaxel	3 823,88 €
Pemetrexed	4 280,80 €
Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Gesamt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	19 118,44 € – 23 449,84 € ²
Adjuvante Behandlung:	
Nivolumab (Monotherapie)	
Nivolumab	75 571,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie	
Pembrolizumab	18 721,56 €
Carboplatin	1 452,80 € – 1 729,44 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €

² Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Docetaxel	1 960,28 €
Gemcitabin	1 859,36 €
Paclitaxel	3 823,88 €
Pemetrexed	4 280,80 €
Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Gesamt (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	20 400,40 € – 24 731,80 € ³
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	60 845,07 € – 65 525,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Oktober 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €

³ Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8	800 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8	800 €
Adjuvante Behandlung:					
Nivolumab (Monotherapie)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13	1 300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8	800 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	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 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8	800 €
Adjuvante Behandlung:					
Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	7 - 13	700 € – 1 300 €

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 hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1Expression ≥ 1 %; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Dezember 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Dezember 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.02.2026 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+09.02.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-15-D-1220

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 399,28 kB)

Modul 2

(PDF 563,27 kB)

Modul 3

(PDF 1,82 MB)

Modul 4

(PDF 1,13 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/>

15.09.2025 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

- Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie
- Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab

Stand der Information: Juni 2025

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 15.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 518,03 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 269,50 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2025
 - Mündliche Anhörung: 27.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2025 **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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **06.10.2025** 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 - 2025-06-15-D-1220*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 27.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2025 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 Dezember 2025). 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2025 \(Verfahren begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Oktober 2025 um 11:23 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	06.10.2025
Roche Pharma AG	23.09.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	26.09.2025
Amgen GmbH	29.09.2025
AstraZeneca GmbH	02.10.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*	07.10.2025

*verfristet

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						
Hr. Ellis	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Dauber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Reimann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Schwaderer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Mall	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Miller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Buchholz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Glas	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
AIO, DGHO, DGP						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	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	06. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab / OPDIVO® im Anwendungsgebiet ZA: Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1220) IQWiG-Berichte – Nr. 2085, Dossierbewertung, A25-81, Version 1.0, 10.09.2025
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit Nivolumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und wird in Deutschland pro Jahr bei rund 60.000 Patient:innen diagnostiziert [1]. Die Prognose für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ungünstig. Trotz Operation, der entscheidenden kurativ ausgerichteten Therapieoption, versterben etwa 35 % der Patient:innen im Stadium IIA und etwa 76 % im Stadium IIIB innerhalb von 5 Jahren [2]. Ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung des Überlebens von Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) ist die perioperative Behandlung mit Immunonkologika. Im Laufe der letzten beiden Jahre wurden bereits Therapien für die perioperative Behandlung des NSCLC zugelassen. Aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Therapieoptionen besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die das Risiko von Rezidiven verringern, die Chance auf Heilung erhöhen und die Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen verlängern. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <i>aus den Tragenden Gründen S. 7: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CA209-77T zu Nivolumab vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Nivolumab als Monotherapie in der adjuvanten Behandlungsphase nach Operation gegenüber platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase nach Operation. In die Studie wurden insgesamt 461 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im den

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Tumorzell-Programmed Death Ligand-1-(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ liegt für die Nutzenbewertung keine relevante Studie für einen direkten Vergleich von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung (Nivo+Chemo/Nivo) gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Pembro+Chemo/Pembro vor. Eine Beurteilung des Zusatznutzens von Nivo+Chemo/Nivo zur perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ im Sinne der Fragestellung ist daher nicht möglich und ein Zusatznutzen gegenüber der zVT somit nicht belegt. Auch wenn gegenüber der zVT Pembro+Chemo/Pembro kein Zusatznutzen ableitbar ist, wird davon ausgegangen, dass Nivo+Chemo/Nivo einen Beitrag zur Deckung des Therapiebedarfs im Anwendungsgebiet leisten kann. Der medizinische Nutzen der perioperativen Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo in diesem Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Zulassungsstudie CA209-77T. Die Ergebnisse zeigen einen relevanten klinischen Nutzen von Nivo+Chemo/Nivo in der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ im Vergleich zum Studienkomparator	Stadien IIA (> 4 cm) bis IIIB (N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. Die relevante Teilpopulation von 256 Patientinnen und Patienten hat eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$, dabei wurden 128 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm und 128 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie in beiden Armen sind Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Docetaxel (bei Plattenepithelkarzinom) oder Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Die seit 2019 laufende Studie wird in 108 Studienzentren in Asien, Australien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ beziehen sich auf den Datenbankschluss vom 16. Dezember 2024. Bewertung: Die Daten der Studie CA209-77T sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete in der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie gefolgt von Placebo. Dies entspricht nicht der vom

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)
	Placebo+Chemo/Placebo: Insbesondere wurde sowohl beim Gesamtüberleben (OS) als auch beim primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß BICR und beim Anteil der Patient:innen mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivo+Chemo/Nivo gegenüber Placebo+Chemo/Placebo festgestellt: • OS: Hazard Ratio [95 %-KI] = 0,61 [0,39; 0,97]; p = 0,03420 • EFS: Hazard Ratio [95 %-KI] = 0,53 [0,36; 0,76]; p = 0,0006 • pCR: 35 % vs. 5 %; Odds Ratio [95 %-KI] = 11,02 [4,50; 27,02]; p < 0,0001 In der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die beobachteten Nebenwirkungen sind dementsprechend gut charakterisiert und mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Auch ergaben sich durch Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zu Placebo+Chemo/Placebo keine Beeinträchtigungen hinsichtlich Lebensqualität und Symptomatik [3]. Die Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo hat bereits Eingang in die S3-Leitlinie und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) gefunden [4–6].	G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase gefolgt von Pembrolizumab (Monotherapie) in der adjuvanten Behandlungsphase. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Somit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) vor. Ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko ist daher nicht belegt. Zu den weiteren Schwerpunkten wird unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ kommentiert.

Fazit Ein Zusatznutzen im Sinne der frühen Nutzenbewertung gegenüber der zVT Pembro+Chemo/Pembro kann nicht belegt werden, da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen. Nivo+Chemo/Nivo zeigt in der perioperativen Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen relevanten klinischen Nutzen. Die signifikanten Vorteile in der Zulassungsstudie bei OS, EFS und pCR gegenüber dem Studienkomparator bei gleichzeitig gut beherrschbaren Nebenwirkungen und ohne Beeinträchtigung hinsichtlich der Lebensqualität und Symptomatik unterstreichen den Beitrag zur Deckung des Therapiebedarfs im Anwendungsgebiet. Damit kann Nivo+Chemo/Nivo für betroffene Patient:innen eine wertvolle weitere Therapieoption darstellen. Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Aus Sicht von BMS ist eine Einschränkung der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets auf Patient:innen mit perioperativer Behandlung aufgrund folgender Punkte sachgerecht: Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nicht alle resezierbaren Patient:innen, sondern nur die Teilgruppe, für welche die Entscheidung für die Therapieoption „perioperative Behandlung“ getroffen wurde. Diese patientenindividuelle Therapieentscheidung ist gemäß Leitlinien durch eine Vielzahl relevanter klinischer Faktoren geprägt und spiegelt sich in Versorgungsdaten wider. Trotz erheblicher methodischer Herausforderungen erlauben die im Dossier dargestellten Versorgungsdaten die bislang bestmögliche	
---	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und realistischste Abschätzung des Anteils der Patient:innen mit perioperativer Behandlung an den resezierbaren Patient:innen. Im Einzelnen nimmt BMS nachfolgend zu diesem Punkt Stellung.	
S. II.6, Abs. 6 bis S. II.7 und S. II.9, Abs. 2 bis Abs. 5 und S. II.12, Abs. 2 bis S. II.13, Abs. 2 und S. II.13,	Anteil der Patient:innen mit perioperativer Behandlung an den resezierbaren Patient:innen Bei der Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation schätzt BMS im Dossier den Anteil der Patient:innen mit perioperativer Behandlung an den resezierbaren Patient:innen basierend auf den Patient:innen, die in der Versorgung eine perioperative Therapie erhalten haben oder für die eine solche Therapie geplant war. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht darin eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation, da Patient:innen unberücksichtigt blieben, für die gemäß Zulassung eine solche Therapie grundsätzlich infrage käme [7]. BMS zeigt nachfolgend auf, dass nicht alle resezierbaren Patient:innen grundsätzlich für eine perioperative Therapie infrage kommen.	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 8: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegt eine Unterschätzung vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben, beziehungsweise für die eine perioperative Therapie geplant war, begründet. Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
Abs. 4 bis S. II.14, Abs.1 und S. II.15	Nivo+Chemo/Nivo ist für die perioperative Behandlung (neoadjuvante Behandlung gefolgt von einer operativen Entfernung des Tumors mit anschließender adjuvanter Behandlung) des resezierbaren NSCLC zugelassen. Für das resezierbare NSCLC stehen als Therapieoptionen grundsätzlich eine perioperative bzw. neoadjuvante Behandlung, eine alleinige Operation oder eine adjuvante Behandlung nach der Operation zur Verfügung. Im Beratungsgespräch hat der G-BA bestätigt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für den Beginn mit einer neoadjuvanten Behandlungsphase getroffen wurde [7, 8]. D.h. das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nicht alle resezierbaren Patient:innen, sondern nur die Teilgruppe, für welche die Entscheidung für die Therapieoption „perioperative Behandlung“ getroffen wurde. Im klinischen Versorgungsalltag wird diese Entscheidung im Rahmen eines Tumorboards patientenindividuell auf Basis einer umfassenden Bewertung verschiedenster Patientencharakteristika getroffen. Gemäß aktuellen Leitlinien wie der S3-Leitlinie und der kürzlich aktualisierten ESMO-Leitlinie sollten folgende Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden: Komorbiditäten,	Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre. Im Beschluss zu Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (Beschluss vom 17. Oktober 2024) liegt für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Dem vorliegenden Beschluss werden die Patientenzahlen von Patientengruppe a) des Beschlusses zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	ECOG PS, Tumorstadium, Resektabilität, Risiken R1/R2-Resektion, Biomarker (EGFR, ALK, PD-L1), Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. • „Beim NSCLC im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.“ [4] • „Recommendations for neoadjuvant or perioperative therapy versus initial surgery followed by adjuvant therapy require MDT discussion and consideration of multiple factors, including tumour stage, resectability, patient preference, performance status (PS), comorbidities, biomarkers (EGFR, ALK, PD-L1) and local expertise.“ [9]. So erhalten beispielsweise Patient:innen mit aktiven Autoimmunerkrankungen als Komorbidität (M. Crohn, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) i.d.R. keine Immuncheckpointinhibitoren und kommen somit für eine perioperative bzw. neoadjuvante Behandlung nicht infrage.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Auch deutsche Versorgungsdaten (CRISP) zeigen relevante Unterschiede (p-Wert < 0,05 und/oder eine standardisierte mittlere Differenz (SMD) > 0,25) in den Patientencharakteristika zwischen den Therapieoptionen, insbesondere in den wichtigen und auch in den Leitlinien genannten Charakteristika ECOG PS, N-Klassifikation der Lymphknoten, jegliche Komorbiditäten und Komorbiditäten gemäß dem Charlson Comorbidity Index (s. Modul 3ZA, Tabelle 3-16 [3]). Dies ist auch medizinisch plausibel. Patient:innen mit ausgedehnten Lymphknotenmetastasen (v.a. N2) werden bevorzugt perioperativ oder neoadjuvant behandelt, um die Tumorgroße vor der Operation zu reduzieren. Dagegen erhalten schwerer kranke Patient:innen (d.h. Patient:innen mit schwerwiegenden Komorbiditäten oder schlechterem ECOG PS) bevorzugt eine alleinige Operation bzw. eine adjuvante Behandlung, um ihnen vor der Operation eine neoadjuvante (Immun-)Chemotherapie zu ersparen. Die dargestellten Empfehlungen und Auswertungen unterstreichen die hohe Komplexität jeder einzelnen Therapieentscheidung im klinischen Alltag. Jede Therapieentscheidung muss patienten-individuell im Rahmen einer umfassenden Bewertung zahlreicher Faktoren getroffen werden – vom Tumorstadium über Komorbiditäten und Patientenpräferenzen bis zu möglichen Kontra-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	indikationen. Die jüngsten Zulassungen neuer Therapieoptionen, wie Nivolumab für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (2023) und Pembrolizumab für die perioperative Therapie des resezierbaren NSCLC (2024), haben die Behandlungsmöglichkeiten erweitert und bieten den Patient:innen Zugang zu neuen, innovativen Therapieschemata. Vor diesem Hintergrund ist die realitätsnahe Quantifizierung der Anzahl der Patient:innen, die für eine perioperative Therapie infrage kommen, mit erheblichen methodischen Herausforderungen verbunden. Im vorliegenden Nutzendossier für Nivolumab wurde die Zielpopulation anhand aktueller Versorgungsdaten hergeleitet. Diese Daten spiegeln wider, wie viele Patient:innen auf Basis einer umfassenden Bewertung ihrer Charakteristika als geeignet für eine perioperative Therapie betrachtet wurden, entweder weil sie eine entsprechende Therapie erhalten haben oder eine solche Therapie für sie geplant war. Auf Grund unterschiedlicher Datenquellen ergeben sich hieraus breite Spannweiten für den Anteil an Patient:innen, die für eine perioperative Therapie in Frage kommen (Stadium II: 0 – 3,88 %, IIB: 1,72 – 5,50 %, IIIA: 3,27 – 24,91 %, IIIB: 5,35 – 24,91 %, vgl. Modul 3ZA, Tabelle 3-15 [3]). Diese spiegeln die tatsächliche Unsicherheit wider. Die zugrunde	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	liegenden Versorgungsdaten reichen bis Juni 2024 für Deutschland bzw. bis Dezember 2018 für die USA und sind auch aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeiträume mit Unsicherheit behaftet. Selbst bei größtmöglicher Sorgfalt bleibt ein Teil der Unsicherheit bestehen. Insbesondere spiegeln Registerdaten neue Therapie-standards naturgemäß erst nach einigen Jahren wider. Die für die Herleitung der Zielpopulation im Dossier herangezogenen Register und Quellen repräsentieren daher trotz ihrer Limitationen die derzeit beste verfügbare Annäherung an die Versorgungsrealität. Aus Sicht von BMS ist es bei der Festlegung der Zielpopulation nicht sachgerecht, pauschal alle resezierbaren Patient:innen zu berücksichtigen; vielmehr ist eine differenzierte Betrachtung der Patient:innen notwendig, für die die perioperative Behandlung eine passende Therapieoption darstellt. Eine pauschale Berücksichtigung aller resezierbaren Patient:innen lässt die im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgesehene Therapieentscheidung, die zugunsten der Therapieoption „perioperative Behandlung“ ausgefallen sein muss, außer Acht und entspricht weder den leitlinienübergreifenden Therapieempfehlungen noch der Versorgungs- realität. Fazit	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nicht alle resezierbaren Patient:innen, sondern nur die Teilgruppe, die für eine „perioperative Behandlung“ infrage kommen bzw. für welche die Entscheidung für diese Therapieoption getroffen wurde. Diese patienten-individuelle Therapieentscheidung beim resezierbaren NSCLC ist durch eine Vielzahl relevanter klinischer Faktoren geprägt. Die Quantifizierung der für die perioperative Therapie mit Nivolumab infrage kommenden Patient:innen unterliegt dabei erheblichen methodischen Herausforderungen, die durch unterschiedliche Erhebungszeiträume und sich fortlaufend verändernde Therapiestandards zusätzlich verstärkt werden. Im Dossier wurde eine differenzierte, leitlinienbasierte und versorgungsnahe Herangehensweise unter Nutzung aktueller Registerdaten gewählt. Die dargestellten Versorgungsdaten spiegeln die Therapieentscheidung wider und erlauben die bislang bestmögliche und realistischste Abschätzung der Zielpopulation. Das pauschale Ansetzen aller resezierbaren Patient:innen bei der Herleitung der Zielpopulation lässt die im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgesehene Entscheidung für die Therapieoption „perioperative Behandlung“	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	unberücksichtigt und wird den leitlinienübergreifenden Therapieempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht gerecht.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 05.05.2025.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1):39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
3. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3 ZA. Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. Stand: 11.06.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8858/2025_06_11_Modul3ZA_Nivolumab.pdf, aufgerufen am 02.10.2025.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 06.05.2025.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); Stand April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
6. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 06.05.2025.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 2085, Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 10.09.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8860/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1220.pdf, aufgerufen am 02.10.2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-084, Nivolumab zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29. Mai 2024; Niederschrift vom 29. Juli 2024; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2024-B-084-Nivolumab, Stand: Mai 2024; 2024.

9. Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, Bubendorf L, Ruysscher D de, Garrido P et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025. doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.003.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 16.09.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Nivolumab >>
Stellungnahme von	<< <i>Roche Pharma AG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Am 15. September 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Das hier bewertete Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA wurde in der Europäischen Union am 16. Mai 2025 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen (2, 3): „OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).“ Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Nivolumab Stellung. Anmerkung:	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: [...]</u> <u>zu 4.</u>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung von Nivolumab als neoadjuvante und adjuvante Therapie im frühen NSCLC die Kombination von Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten und eine Pembrolizumab-Monotherapie in der adjuvanten Phase als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Dieser Einschätzung folgt der pU ebenfalls (1). Position Roche: Eine kombinierte Chemo-Immuntherapie gehört in den resektablen Stadien II und III (UICC-Klassifikation Version 8) ohne EGFR oder ALK-Mutation gemäß nationaler Leitlinien mittlerweile zum Therapiestandard (4, 5). Sowohl in neoadjuvanten (CheckMate 816), als auch perioperativen Studiensettings konnte bei Patienten mit resektablem NSCLC im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie eine signifikante Erhöhung der pCR-Raten sowie ein signifikant verlängertes Ereignis-freies Überleben erreicht werden (6–9). Damit stellen eine Kombination aus Immuntherapie und Chemotherapie im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft adäquate Vergleichstherapien für diese Patienten dar. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien kann die Therapie mit einem Immuncheckpointinhibitor im Rahmen eines perioperativen Konzepts erwogen werden (5). Demnach hält Roche die Benennung der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab in Form der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nachvollziehbar und befürwortet dieses Vorgehen.	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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko in den Tumorstadien IIA bis IIIB (T3-T4N2) nach der 8. Auflage AJCC eingeschlossen. Hinsichtlich einer systemischen prä- und/oder postoperativen Therapie beim resektablen NSCLC kommen laut vorliegender Evidenz und den Empfehlungen in Leitlinien sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Therapiekonzepte in Betracht.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. Die Empfehlungen in den Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Zu den genannten neoadjuvanten Therapieoptionen zählen die Chemotherapie, die kombinierte Immunchemotherapie und die simultane Chemo-Strahlentherapie. Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie. Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei. Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes ebenfalls eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS $\geq 1\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, Nivolumab oder Pembrolizumab, kombiniert wird. In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024). Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie scheidet jedoch als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus, da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel ebenfalls um Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Anwendung in der neoadjuvanten Behandlungsphase handelt. Zudem steht seit der Zulassung vom 25.03.2024 mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie eine weitere kombinierte Chemoimmuntherapie zur Verfügung, deren Anwendung unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen wurde. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %). Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung als kombinierte Chemoimmuntherapien und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden, die sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren befinden. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025;

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025). Der Stellenwert dieser Therapieschemata ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Durvalumab und Tislelizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden. Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor. Die AKdÄ benennt die neoadjuvante Chemotherapie nur bei PD-L1-negativem Status als eine alternative Option zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. In den Leitlinien werden für das Stadium II keine konkreten chemotherapeutischen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen genannt. Für das Stadium IIIA3 sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. Als effektive Kombinationen gelten die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab; Beschluss vom 01.02.2024). In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor. Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie wird somit in der neoadjuvanten Behandlungsphase Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab: (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) [Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1220]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#nutzenbewertung> [aufgerufen am: 22.09.2025].
2. European Commission. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission: Product name: OPDIVO Active substance: Nivolumab Indication: Melanoma. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm> [aufgerufen am: 22.09.2025].
3. Bristol-Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval for Perioperative Regimen of Neoadjuvant Opdivo® (nivolumab) and Chemotherapy Followed by Adjuvant Opdivo for Resectable, High-Risk Non-Small Cell Lung Cancer with PD-L1 Expression $\geq 1\%$. URL: <https://news.bms.com/news/details/2025/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Perioperative-Regimen-of-Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-and-Chemotherapy-Followed-by-Adjuvant-Opdivo-for-Resectable-High-Risk-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-with-PD-L1-Expression-1/default.aspx> [aufgerufen am: 22.09.2025].
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Leitlinie [onkopedia leitlinien]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 22.09.2025].
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Leitlinie (Langversion) [AWMF-Registernummer: 020-007OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf [aufgerufen am: 22.09.2025].
6. 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: PubMed.
7. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer: PubMed.
8. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer: PubMed.
9. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: PubMed.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	26.09.2025
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verwendung von Daten aus dem CRISP Register Der pU legt als Evidenz für die Herleitung der Patientenpopulation Daten aus der Registerstudie CRISP vor, welche auf dem Patientenregister Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) basiert. [1] Anmerkung MSD befürwortet die Verwendung der Daten aus dem CRISP Register zur Herleitung der Patientenpopulation, da diese aus Sicht von MSD eine besonders hohe Evidenz für die Charakterisierung der Patientenpopulation und Behandlungsrealität von Patient:innen mit NSCLC in Deutschland darstellen. Dies ist damit zu begründen, dass im Register über 150 ausschließlich deutsche Zentren eingeschlossen sind, die Daten damit bestmöglich die deutsche Versorgungsrealität abbilden und daher als besonders repräsentativ angesehen werden können.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 8: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegt eine Unterschätzung vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben, beziehungsweise für die eine perioperative Therapie geplant war, begründet. Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre. Im Beschluss zu Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (Beschluss vom 17. Oktober 2024) liegt für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie“ eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Dem vorliegenden Beschluss werden die Patientenzahlen von Patientengruppe a) des Beschlusses zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2085 Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 10.09.2025. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8860/2025-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1220.pdf [letzter Zugriff: 25.09.2025]

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	29.09.2025
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.II.12, Z. 229 – 33	Anmerkung: <i>„Wie der pU z. B. ausführt, weisen Patientinnen und Patienten mit perioperativer oder neoadjuvanter Behandlung zwar relativ häufig ausgedehntere Lymphknotenmetastasen (N2) auf. Ausgehend von der Zulassung hingegen kommen aber alle Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] auch Patientinnen und Patienten mit einer N1-Erkrankung oder einer Tumorgroße > 4cm) ebenfalls für eine Behandlung mit der zu bewertenden Therapie infrage.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer aufgeführte Erläuterung zur Bestimmung der Zielpopulation erscheint in Hinblick auf die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit geplanter oder erfolgter perioperativer Behandlung als angemessen, da dies die Versorgungsrealität abbildet.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 8: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegt eine Unterschätzung vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben, beziehungsweise für die eine perioperative Therapie geplant war, begründet. Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre. Im Beschluss zu Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Begründung:</u> Nach Vorgabe des IQWiG-Methodenpapiers umfasst die Zielpopulation alle Patientinnen und Patienten, für die das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (1). Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) unter der expliziten Voraussetzung einer getroffenen neoadjuvanten Therapieentscheidung bestimmt. Die Fokussierung des pharmazeutischen Unternehmers auf Patientinnen und Patienten mit geplanter oder erfolgter perioperativer Behandlung erscheint aus Versorgungssicht folgerichtig, da nicht alle Patientinnen und Patienten, die gemäß Zulassung in Frage kommen, tatsächlich perioperativ behandelt werden. Die relevante Zielpopulation für die vorliegende Bewertung sind damit diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine perioperative Strategie tatsächlich gewählt wird. Dieses Vorgehen entspricht der im Dossier dokumentierten Schrittlogik (2). Eine Bestimmung der Zielpopulation aus rein formalen Gründen (Zulassungsstatus) führt daher zu einer Überschätzung und bildet nicht die Versorgungsrealität ab.	zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (Beschluss vom 17. Oktober 2024) liegt für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Dem vorliegenden Beschluss werden die Patientenzahlen von Patientengruppe a) des Beschlusses zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf) [Abgerufen am: 24.09.2025]
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 ZA Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#dossier> [Abgerufen am: 24.09.2025]

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	02.10.2025
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)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) Stellung zu der am 15. September 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®), welcher in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und darauf folgend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und einem PD-L1-Wert $\geq 1\%$ (Vorgangsnummer 2025-06-15-D-1220) indiziert ist. Nivolumab ist als perioperative Behandlung in der o.g. Indikation seit dem 15. Mai 2025 in Deutschland zugelassen [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit Stand Juni 2025 fest [2]: • „Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie • Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab“ AstraZeneca stimmt dieser Definition aus folgenden Überlegungen heraus zu: In der Versorgung muss aufgrund der verschiedenen zugelassenen Therapiemöglichkeiten die Entscheidung für eine mögliche perioperative	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung: Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: [...]</u> <u>zu 4.</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung (bestehend aus einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase) bereits vor Therapiebeginn getroffen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bisher keine Behandlungsempfehlungen auf Basis von Faktoren bestehen, die vor Therapiebeginn darüber Aufschluss geben können, welche Patient:innen von einer adjuvanten Fortführung der Immuntherapie profitieren und bei welchen Patient:innen dies möglicherweise nicht erforderlich ist. Das Erreichen einer kompletten pathologischen Remission (pCR) nach Abschluss der Operation stellt einen diskutierten Faktor für diese Entscheidung dar, obgleich Evidenz aus prospektiven Studien fehlt [3]. Das Erreichen einer pCR lässt sich naturgemäß jedoch erst nach bereits erfolgter neoadjuvanter Therapie und Operation feststellen und ist damit nicht dazu geeignet, die Therapieentscheidung bereits im Vorweg zu treffen. Das macht die perioperative Behandlung zu einem eigenständigen therapeutischen Anwendungsgebiet. Pembrolizumab ist unabhängig von der Tumorzell-<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i> (PD-L1) -Expression in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt [4]. Zudem hat Pembrolizumab als einzige perioperative Therapieoption bereits ein Nutzenbewertungsverfahren in diesem Anwendungsgebiet durchlaufen und sein Einsatz wird in der aktuellen S3-Leitlinie und der Leitlinie der DGHO, AIO und assoziierter Fachgesellschaften empfohlen [3,5]. Auch in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren für Pembrolizumab wurde von Seiten der Fachgesellschaften betont, dass die	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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko in den Tumorstadien IIA bis IIIB (T3-T4N2) nach der 8. Auflage AJCC eingeschlossen. Hinsichtlich einer systemischen prä- und/oder postoperativen Therapie beim resektablen NSCLC kommen laut vorliegender Evidenz und den Empfehlungen in Leitlinien sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Therapiekonzepte in Betracht.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
perioperative Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (d. h. Pembrolizumab) den neuen Standard in Deutschland für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellt [6]. Für die hier vorliegende perioperative Therapiesituation im NSCLC, d.h. mit Weiterbehandlung nach erfolgter Operation, ist somit die Anwendung von Pembrolizumab als perioperative Therapie die relevante zVT für alle Patient:innen im Anwendungsgebiet. Da sich keine direkt vergleichende Studie in der perioperativen Anwendung zwischen Nivolumab und Pembrolizumab identifizieren ließ, ergab sich - entsprechend nachvollziehbar - kein Zusatznutzen gegenüber der zVT. Zum Vorgehen des pU bei der Definition der Zielpopulation kommentiert das IQWiG einzelne Aspekte, zu denen AstraZeneca sich im Folgenden äußern möchte.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. Die Empfehlungen in den Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Zu den genannten neoadjuvanten Therapieoptionen zählen die Chemotherapie, die kombinierte Immunchemotherapie und die simultane Chemo-Strahlentherapie. Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie. Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$ in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei. Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes ebenfalls eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS $\geq 1\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, Nivolumab oder Pembrolizumab, kombiniert wird. In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024). Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie scheidet jedoch als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus, da es sich bei dem zu bewertenden Arzneimittel ebenfalls um Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Anwendung in der neoadjuvanten Behandlungsphase handelt. Zudem steht seit der Zulassung vom 25.03.2024 mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie eine weitere kombinierte Chemoimmuntherapie zur Verfügung, deren Anwendung unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen wurde. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %). Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung als kombinierte Chemoimmuntherapien und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden, die sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren befinden. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025; Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025). Der Stellenwert dieser Therapieschemata ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abschließend beurteilbar, so dass Durvalumab und Tislelizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden. Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor. Die AKdÄ benennt die neoadjuvante Chemotherapie nur bei PD-L1-negativem Status als eine alternative Option zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. In den Leitlinien werden für das Stadium II keine konkreten chemotherapeutischen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen genannt. Für das Stadium IIIA3 sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. Als effektive Kombinationen gelten die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab; Beschluss vom 01.02.2024). In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer platin-basierten (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft vorzuziehen wäre. Die Voraussetzungen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, liegen damit nicht vor. Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie wird somit in der neoadjuvanten Behandlungsphase Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II. 13, II. 14	Herleitung der Zielpopulation <u>IQWiG:</u> „Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation basieren ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) [...]. Dabei ist die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nur eingeschränkt gewährleistet. [...] Auch im vorliegenden Verfahren stellt die Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung (Schritt 5 im aktuellen Verfahren) aufgrund der oben beschriebenen Aspekte eine zu starke Einschränkung dar, weshalb auch weiterhin für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die gemäß Zulassung für eine Behandlung infrage kommen, ein Verzicht auf diesen Schritt als geeigneter erscheint. Neben etwas aktuelleren Datengrundlagen (z.B. Schritte 3 und 4) im aktuellen Verfahren ist zudem darauf hinzuweisen, dass der pU im Gegensatz zum vorherigen Verfahren nur Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-Alteration für die Zielpopulation berücksichtigt. Aufgrund	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 8: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegt eine Unterschätzung vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben, beziehungsweise für die eine perioperative Therapie geplant war, begründet. Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre. Im Beschluss zu Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der oben beschriebenen Aspekte und im Abgleich mit dem vorangegangenen Verfahren ist von einer Unterschätzung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Verfahren auszugehen.“ <u>Position AstraZeneca:</u> Bei der vom IQWiG aufgeführten Einordnung zu bisherigen Verfahren ist zu berücksichtigen, dass Therapieoptionen in der Realversorgung in Einzelfällen von den formellen Vorgaben, die sich aus dem reinen Anwendungsgebiet laut 4.1 der Fachinformation ergeben, abweichen können und dieser Umstand bei der Identifizierung der Zielpopulation berücksichtigt werden sollte. Dies gilt beispielsweise hier für den Ausschluss von Patient:innen mit EGFR- oder ALK-Alterationen, denn die S3-Leitlinie und die Leitlinie der DGHO/AIO empfehlen kein Immunonkologikum für diese Patient:innen, da insbesondere in der Adjuvanz geeignete zielgerichtete Wirkstoffe wie Osimertinib (bei EGFR-Mutation) und Alectinib (bei ALK-Alteration) zur Verfügung stehen [3,5]. In Bezug auf den laut IQWiG unsicheren Anteilswert für EGFR-Mutationen möchte AstraZeneca zudem darauf hinweisen, dass in einem älteren Verfahren zu Osimertinib in der adjuvanten	zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC (Beschluss vom 17. Oktober 2024) liegt für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Dem vorliegenden Beschluss werden die Patientenzahlen von Patientengruppe a) des Beschlusses zu Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024) zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung des EGFR-mutierten NSCLC in den Stadien IB-IIIa bereits jene Anteilswerte von EGFR-Mutationen aus fortgeschrittenen Stadien (10,3-14,2%) von IQWiG und G-BA akzeptiert wurden [7,8]. Untersuchungen zu frühen Stadien des NSCLC (I-III) haben keine Hinweise ergeben, dass sich die Häufigkeit von EGFR-Mutationen zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien unterscheidet [9]. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit zu erwartender perioperativer Behandlung sollten Registerauswertungen bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt werden, wenn diese zur Berechnung des Anteils an Patient:innen, die eine perioperative Therapie erhalten werden, eine realistischere Annäherung an die tatsächlich zu erwartenden Patient:innenzahlen ermöglichen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schritte inkl. der verwendeten Quellen sind zur Herleitung der Zielpopulation, d.h. für eine realistische Annäherung der tatsächlich zu erwartenden Patient:innenzahlen im Indikationsgebiet, von Nivolumab geeignet. Es kann insbesondere davon ausgegangen werden, dass die Quellen zur Prävalenz einer EGFR-Mutation in fortgeschrittenen Stadien (10,3 % bis 14,2 %) auch für die hier vorliegende Indikation, bestehend aus frühen, operablen Stadien,	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zweckmäßige Vergleichstherapie zum Nutzenbewertungsverfahren Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie; Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1220) 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [Zugriff am 25.09.2025].
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf [Zugriff am 25.09.2025]
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025.
5. Griesinger F., Absenger G., Bleckmann A. et al. Onkopedia-Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: April 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [Zugriff am 25.09.2025]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Pembrolizumab (D-1059). Stenografisches Wortprotokoll. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1082/2024-09-09_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-1059.pdf [Zugriff am 04.06.2025]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: [A21-86 - Osimertinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#). [Zugriff am 25.09.2025]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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 25.09.2025]
9. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985-93.

5.6 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	6. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Nivolumab NSCLC
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Nivolumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Sub-populationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Der pharmazeutische Unternehmer hat auf die Einreichung eines aussagekräftigen Dossiers verzichtet. Entsprechend kurz ist auch der Bericht des IQWiG. Unsere Zusammenfassung ist:				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>Aus den Tragenden Gründen S. 8: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</i> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Opdivo als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die neoadjuvante Behandlung Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie und für die darauf folgende adjuvante Behandlung Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt. Für Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko liegen für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
• Basis der frühen Nutzenbewertung ist CA209-77T, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Nivolumab neoadjuvant/adjuvant in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie versus Chemotherapie + Placebo. • Die Hinzunahme von Nivolumab führte zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen und zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. Die Daten zum Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif, in den aktuellen Analysen sind die Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant. • Der Unterschied bei der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens war vor allem durch die Subpopulation der Pat. mit einer Expression von PD-L1 $\geq 1\%$ getriggert. Er war statistisch nicht signifikant bei Pat. mit einer Expression von PD-L1 $< 1\%$. Mit Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab stehen jetzt drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die perioperative Therapie von Pat. mit Erstdiagnose eines NSCLC, hohem Rezidivrisiko und kurativer Zielsetzung zur Verfügung. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.	Behandlung keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie CA209-77T ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.				
2. Studie Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-77T (CheckMate 77T, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung war folgendermaßen: <table data-bbox="246 1077 526 1173"> <tr> <td>Stadium II</td> <td>35,1%</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>64,0%</td> </tr> </table> Pat. erhielten Chemotherapie +/- Nivolumab oder Placebo über 4 Zyklen, gefolgt von Operation, und adjuvanter Therapie mit Nivolumab oder Placebo über Jahr. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert und auf internationalen Kongressen präsentiert [1, 2].	Stadium II	35,1%	Stadium III	64,0%	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Stadium II	35,1%				
Stadium III	64,0%				

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
3. Ergebnisse Tabelle 2: Neoadjuvante und adjuvante Therapie mit Nivolumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko								Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ³ (HR ⁴)	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)		
CA209-77T [1, 2]	NSCLC, Stadien IIA – IIIB alle	Placebo	Nivolumab	461	4,7 vs 25,3	16,9 vs 46,6 0,61 ⁷ p <0,001	72 vs 78 0,85 (0,58-1-25)		
	PD-L1 ≥1%			256		15,1 vs 46,6 0,53 (0,36-0,76)			
	PD-L1 ≥1%			186		19,8 vs 40,1 0,79 (0,52-1,21)			
¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit, Median in Monaten, in %; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebensrate nach 30 Monaten, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht;									

Literaturverzeichnis

1. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:491-503, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
2. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al.: Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:1672-1684, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304875](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875)
3. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al.: CheckMate 77T Investigators: Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 390:1756-1769, 2024. [DOI:10.1056/NEJMoa2311926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926)
4. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al.: Perioperative nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. ASCO Annual Meeting, Abstract LBA8010, 2025. [Perioperative nivolumab \(NIVO\) vs placebo \(PBO\) in patients \(pts\) with resectable NSCLC: Updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. | Journal of Clinical Oncology](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab (D-1220)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2025
von 11:23 Uhr bis 11:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ellis

Frau Dr. Dauber

Frau Land

Herr Reimann

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Kellershohn

Herr Dr. Schwaderer

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

Frau Dr. Mall

Frau Miller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Frau Dr. Buchholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Ebsen

Frau Fimm

Beginn der Anhörung: 11:23 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit der dritten Anhörung zu Nivolumab zur Behandlung des NSCLC; neoadjuvante Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. September 2025. Dazu haben wir Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie von weiteren pharmazeutische Unternehmern, hier Amgen, MSD Sharp & Dohme, AstraZeneca und Roche Pharma.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Herr Ellis, Frau Dr. Dauber, Frau Land und Herr Reimann, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Herr Dr. Schwaderer, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Mall und Frau Miller, für Amgen Frau Buchholz und Frau Glas sowie für AstraZeneca Herr Dr. Ebsen und Frau Fimm. 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 treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Machen Sie das wieder, Frau Land?

Frau Land (BMS): Das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das Wort

Frau Land (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium und sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Möglichkeit, auch hier einige einleitende Worte sagen zu dürfen. Zu Beginn möchte ich gerne wieder das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Andreas Reimann geleitet, unterstützt von Aneurin Ellis aus der Biostatistik und Dr. Katrin Dauber aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken, es geht jetzt um die Zulassungserweiterung von Nivolumab auf die perioperative Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expressionen ≥ 1 Prozent. Dieses vorliegende Anwendungsgebiet umfasst nicht alle resezierbaren Patientinnen und Patienten, sondern ausschließlich jene Teilgruppe, für die die Entscheidung für die Therapieoption perioperative Behandlung getroffen wurde.

Diese patientenindividuelle Therapieentscheidung spiegelt sich in den Versorgungsdaten wider, die wir im Dossier gezeigt haben. Das resezierbare NSCLC stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit erheblichem Rezidivrisiko dar. Trotz Operation liegt die Fünfjahressterberate bei etwa 35 Prozent im Stadium IIA und bei 76 Prozent im Stadium IIIB. Vor diesem Hintergrund bietet die perioperative Immuntherapie einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung des Überlebens der Patientinnen und Patienten.

In der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CheckMate-77T wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von Nivolumab als Monotherapie

für die adjuvante Behandlung gegenüber dem Studienkomparator Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Placebo-Gabe untersucht.

Der Vergleichsarm entsprach bei Initiierung der Studie noch dem Therapiestandard. Auch wenn gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab kein Zusatznutzen ableitbar war, sind die Ergebnisse überzeugend. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Nivolumab, genauer gesagt eine fast 40-prozentige Verringerung des Sterberisikos, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben von 47 Prozent und einen deutlich höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit pathologischer Komplettremission, 35 Prozent gegenüber 5 Prozent. Gleichzeitig traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Diese überzeugenden Daten haben dazu geführt, dass die perioperative Behandlung mit Nivolumab bereits Eingang in die Leitlinien gefunden hat.

Zusammenfassend möchten wir festhalten: Nivolumab in der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC zeigte in der zulassungsbegründenden Studie signifikante Verbesserungen bei der Mortalität und Morbidität ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität und Symptomatik und ohne neue Sicherheitssignale.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion und stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung. Gibt es Fragen? – Herr Hastedt vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Hastedt (GKV-SV): Ich möchte die Kliniker gerne um eine Einordnung der perioperativen Therapie mit Nivolumab gegenüber den anderen zugelassenen perioperativen Immunchemos und gegenüber der rein neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab plus Platin bitten. Gibt es bestimmte Unterschiede oder was sind die Kriterien für die Therapieentscheidung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Herr Professor Griesinger, Sie haben sich als erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich denke, dass relativ klar ist, dass die neoadjuvante Chemoimmuntherapie Standard geworden ist. Nach 25 Jahren, in denen wir adjuvante Therapie gemacht haben – also primäre Operation, gefolgt von Chemotherapie –, ist es eine Revolution in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gewesen. Man versucht, alle Patienten, die zumindest eine N-Plus-Situation haben – also N1 oder N2, und das betrifft die Stadien II und IIIB – in Klammern – (N2 nach der UICC 8 oder auch nach der UICC 9) –, wenn klar ist, diese Patienten brauchen eine systemische Therapie, diese neoadjuvant zu behandeln.

Es fallen natürlich einige Patienten heraus, die aus lungenfunktionellen Gründen nicht operabel sind, bei denen man Sorge hat, dass sich die Lungenfunktion unter der Chemoimmuntherapie verschlechtert. Es kommen nicht 100 Prozent der Patienten infrage, aber zumindest Patienten ECOG 0/1 mit einer ordentlichen Lungenfunktion, die primär operabel sind, werden diesem Konzept zugefügt.

Wir haben jetzt die Qual der Wahl mit vier unterschiedlichen Konzepten, weil wir vier Zulassungen haben: eine Zulassung mit Pembrolizumab, eine mit Nivolumab, eine mit Durvalumab und eine mit Tislelizumab. Im Prinzip muss man sagen, alle vier Studien geben ziemlich ähnliche Resultate.

Was die Frage der Abgrenzung zwischen neoadjuvant und perioperativ ist, ist, glaube ich, der Konsens, dass man überwiegend perioperative Konzepte nutzt. Es gibt Hinweise, das ist zwar noch nicht prospektiv randomisiert geprüft, nicht nur beim Lungenkarzinom, sondern auch beim Mammakarzinom, die genau in dieselbe Richtung laufen, dass Patienten, die keine pCR

erreichen, besonders von der adjuvanten Checkpoint-Inhibitor-Therapie profitieren. Insofern, wenn man das perioperativ von vornherein plant, ist man In-Label, wenn man es adjuvant gibt. Ich hoffe, dass ich die Frage einigermaßen ausführlich und ausreichend beantwortet habe. Wenn Sie noch weitere dezidierte Fragen haben, dann gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Hastedt, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt (GKV-SV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Es wurde schon gesagt. Sie haben gesagt, Herr Griesinger, vielen Dank, dass die verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren, Sie haben Tislelizumab erwähnt, in den Studien ähnliche Ergebnisse hätten. Das war auch das, was mich interessiert hat, ob Sie irgendetwas in der Praxis haben, was den einen vor dem anderen auszeichnet. Vergleichende Daten haben wir hier leider überhaupt nicht.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): CROSS trial-Vergleiche sind immer sehr schwierig. Das muss man sagen. Die Zulassung ist für Nivolumab beides mal mit PD-L1 über 1 Prozent, wobei auch die anderen Checkpoint-Inhibitoren sind letztlich bei PD-L1/0 lediglich, was das EFS angeht, noch positiver, was das OS angeht, nicht, sodass die Diskussion ist, wie man mit den Nullern umgeht.

Ich persönlich werde nicht müde, immer zu betonen, dass auch die Nuller eigentlich von der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie profitieren. Aber das sieht nicht jeder so. Man muss aber sagen, die Daten sind nicht ganz einheitlich. Es gibt Unterschiede. Zum Beispiel die Durvalumab-Studie AEGEAN hat reife OS-Daten vorgelegt, die aber nicht statistisch signifikant sind. Die Nivolumab-Induktionsstudie, also CheckMate-816, hat reife Fünfjahresdaten gezeigt, in denen das OS für die Gesamtpopulation positiv ist, genauso Pembrolizumab. Für die 77T, die heute in der Diskussion ist, fehlen die Daten noch, weil sie noch nicht reif sind.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung zu der Frage, was wir einsetzen: Wir sind gerade dabei, die Leitlinien zu aktualisieren. Wir können jetzt schon sagen, dass wieder eine Oder-Funktion eingebaut werden wird. Da wir keine Daten für den Vorteil der einen oder anderen Substanz haben, kann das die Vertrautheit der jeweiligen Klinik des Verordners mit der Substanz sein. Selbstverständlich wird letztlich auch der Preis eine wichtige Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV): Nein, danke. Das ist beantwortet, vielen Dank. Für mich war es hilfreich, Ihre Auffassung dazu zu hören. Für uns ist es nicht schön, wir hätten auch gerne etwas Direktes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Etwas Direktes haben wir nicht. Ich traue mich nach der Diskussion über den indirekten Vergleich, die wir eben in der Anhörung hatten, nicht zu fragen, wieso man hier nicht den Versuch unternommen hat. Das wäre möglicherweise auch in Betracht gekommen. Wir haben auch keinen indirekten Vergleich. Gibt es weitere Fragen? Keine? – Dann sind wir hier wieder schnell durch. Frau Land, Sie dürfen kurz zusammenfassen. Bitte schön.

Frau Land (BMS): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir bedanken uns für den guten Austausch. Gerne fasse ich die wichtigsten Punkte noch einmal kurz zusammen: In der CheckMate-77T zeigte sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um fast 40 Prozent, eine höhere Rate an ereignisfreiem Überleben und eine deutlich gesteigerte pathologische

Komplettremission im Vergleich zum Studienkomparator, und dies ohne neue Sicherheitssignale. Auch wenn der Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sind diese Ergebnisse überzeugend. Nivolumab ist für die perioperative Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine relevante Behandlungsoption, was sich auch in den Leitlinien widerspiegelt. – Hiermit bedanke ich mich im Namen des Teams für den guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann und Herrn Griesinger. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. Damit beenden wir die Anhörung für heute. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-084 Nivolumab

Stand: Mai 2024

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

Nivolumab

[zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des 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“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie - Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023 - Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024
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 L01FF01 Opdivo	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von OPDIVO als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion ist zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.
Zytostatika	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: – als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie [...]
Vinorelbin L01CA04 Vinorelbin medac	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).

Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC)</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1). KEYTRUDA ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).
--------------------------------------	---

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-084 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	47
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang Z et al., 2022 [11].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

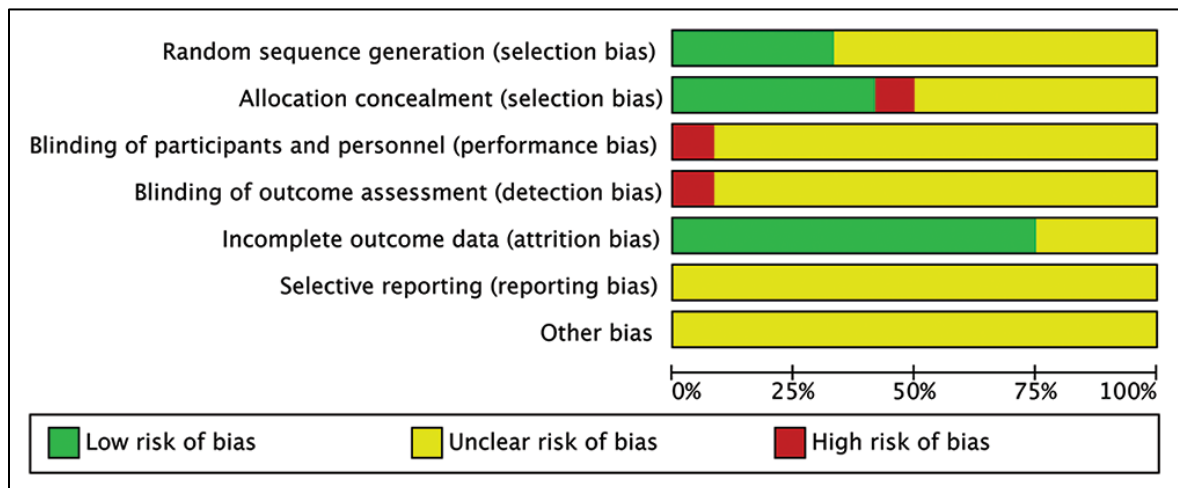
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2011 ^[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	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39	megavoltage x-ray /Cobalt	without chemotherapy	NA	–	–	–
				52				NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	–	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA
				18				–	–	–
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	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
				69				–	–	–
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
				50				–	–	–
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	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
				180				–	–	–
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	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				Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)	Gy/day			
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	ipsilateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	2.7	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	2.0	NA	the mediastinum, supradavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	1.8	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	2.0	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	2.0	3D-CRT/sIMRT	ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	1.8–2.0	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

NA, not available.

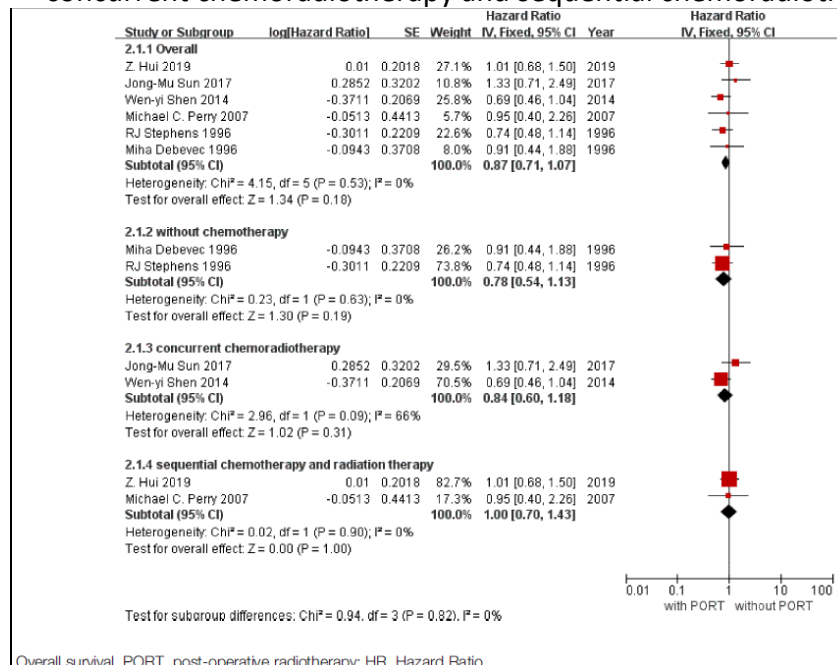
Qualität der Studien:

FIGURE 2 Risk of bias assessment of included studies

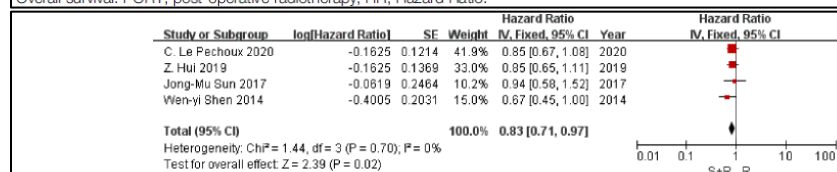
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020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

Studienergebnisse:

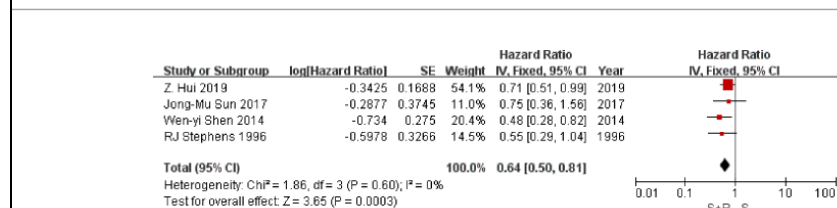
- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; $p = 0.18$)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; $p = 0.02$) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; $p = 0.0003$).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival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



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



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



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

Fazit der Autoren

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

Zhang C et al., 2021 [12].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- neoadjuvant immunotherapy

Komparator:

- standard neoadjuvant chemotherapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

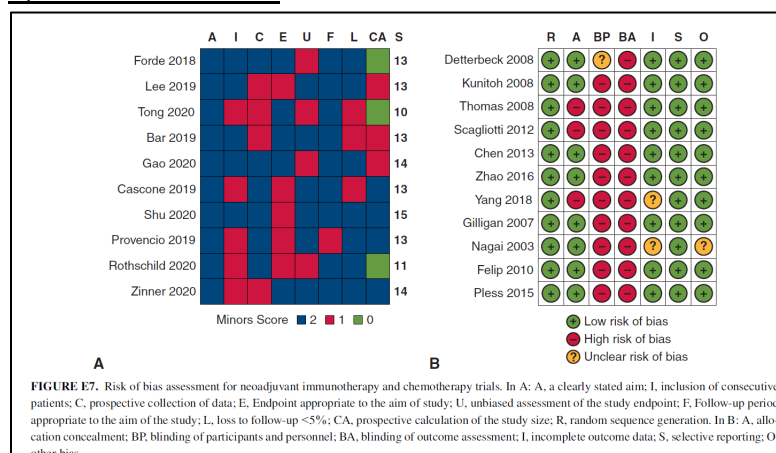
- All included NeoCT trials used cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy as neoadjuvant regimens.
- Specifically, the included NeoIO trials included 6 PD-1/PD-L1-based single-agent trials and 5 immunotherapy combination cohorts; the NEOSTARtrial contained both single-agent and dual-agent immunotherapy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

TABLE 1. Summary of included neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials

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

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/ Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

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	+	+	?	?	+	+	?
CALGB89633	?	?	?	?	+	+	?
CSLC0201	?	?	?	?	?	+	?
Enriquez-Fleip 2010	+	+	?	?	+	+	?
Fabrice-Barlesi 2015	?	?	?	?	+	+	?
Geralt-Schmid-Binder 2015	?	?	?	?	+	+	?
HOTO703	+	+	?	?	+	+	?
IALT	+	+	?	?	+	+	?
JBR-10	?	?	?	?	+	+	?
JCOG9304	+	+	?	?	+	+	?
Jing-Wang	+	+	+	+	+	+	?
JIPANG	+	+	?	?	+	+	?
Maro-Rosell 2006	+	+	+	?	+	+	?
Mitsuo-Chia 1993	+	+	?	?	+	+	?
Quang-chien 2015	?	?	?	?	+	+	?
TORG0503	+	+	?	?	+	+	?
TREAT	?	?	?	?	+	+	?
Yanzhuo-Yang 2012	+	+	?	?	+	+	?
Zhiwei-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.

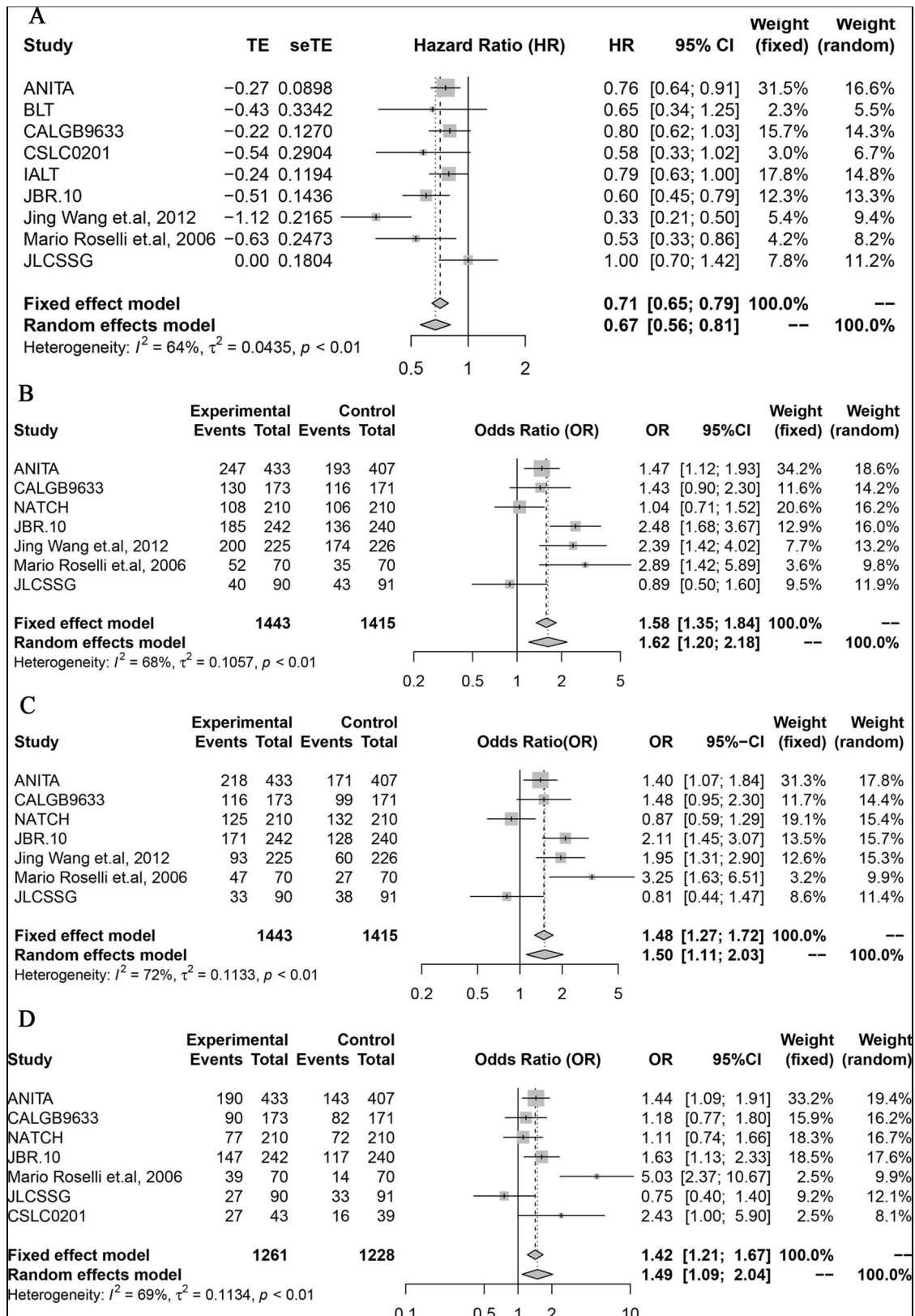


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation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

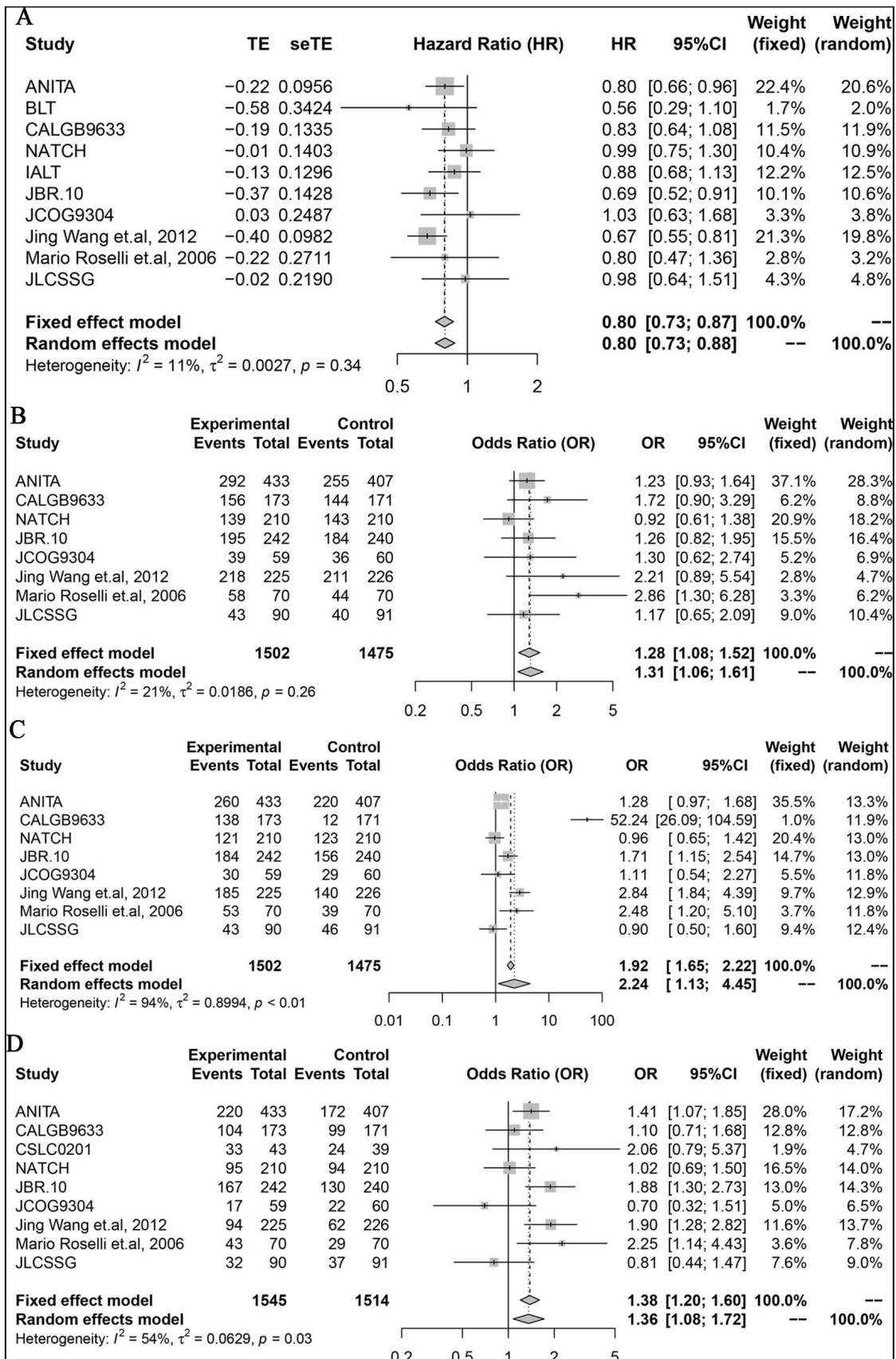


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D)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

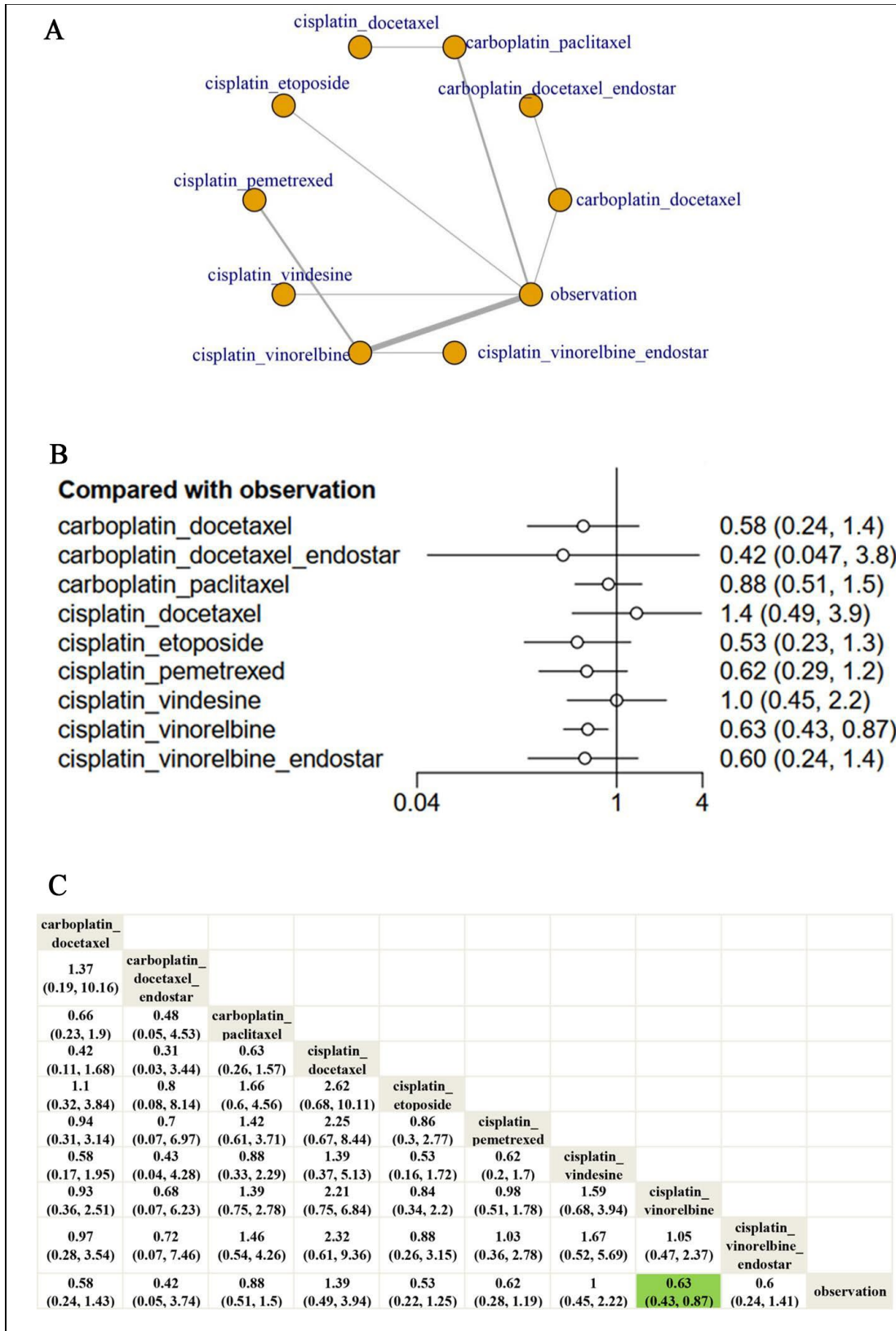


Figure 5 (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning 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.

Wang L et al., 2023 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched up to 2 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6340 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [3,4]

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

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

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

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

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

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

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

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

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

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

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

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

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

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

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

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

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

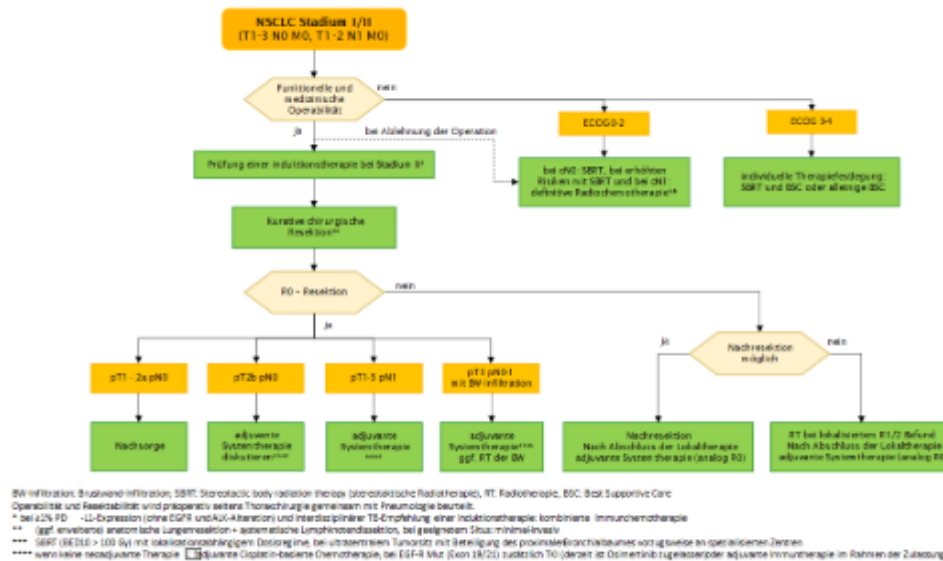


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

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

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer 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	[778] , [779] , [780] , [781] , [782] , [689] , [783] , [663] , [708] , [677] , [680] , [681] , [666] , [784]	
	Starker Konsens	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[703] , [781] , [782] , [788] , [789] , [790] , [791] , [792] , [793] , [794] , [795] , [796] , [797] , [798] , [799] , [800] , [801] , [677] , [680] , [681] , [666] , [688] , [802] , [768] , [803] , [784]	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	
8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2a	[703] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] , [827] , [828] , [829] , [614] , [352] , [619] , [693] , [807] , [830]	
	Starker Konsens	

8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

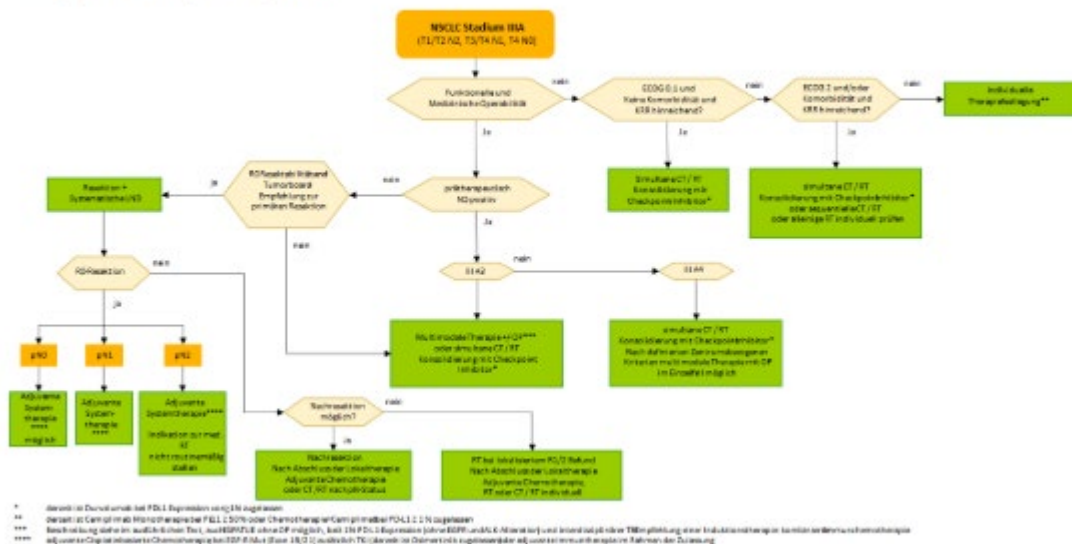


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

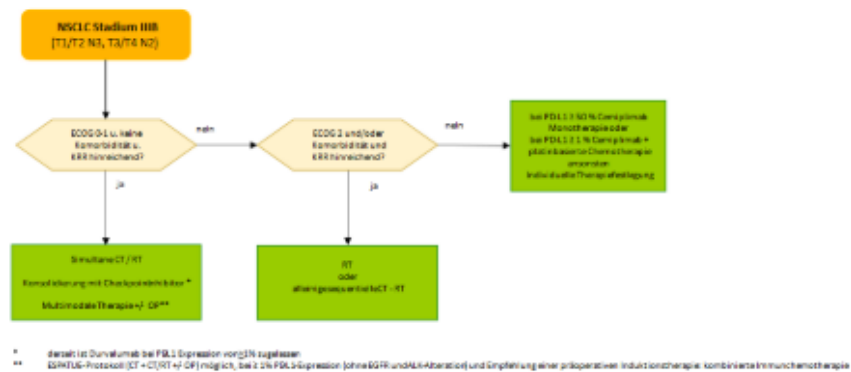


Abbildung 15: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch

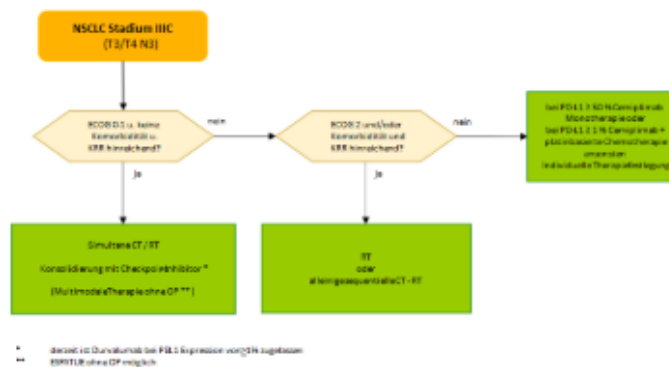


Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium IIIC

Singh N et al., 2023 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR:

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

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

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

Recommendations

Surgery

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

Neoadjuvant therapy.

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

Adjuvant therapy.

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

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

Referenzen der Empfehlungen

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

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

Referenzen vom Update:

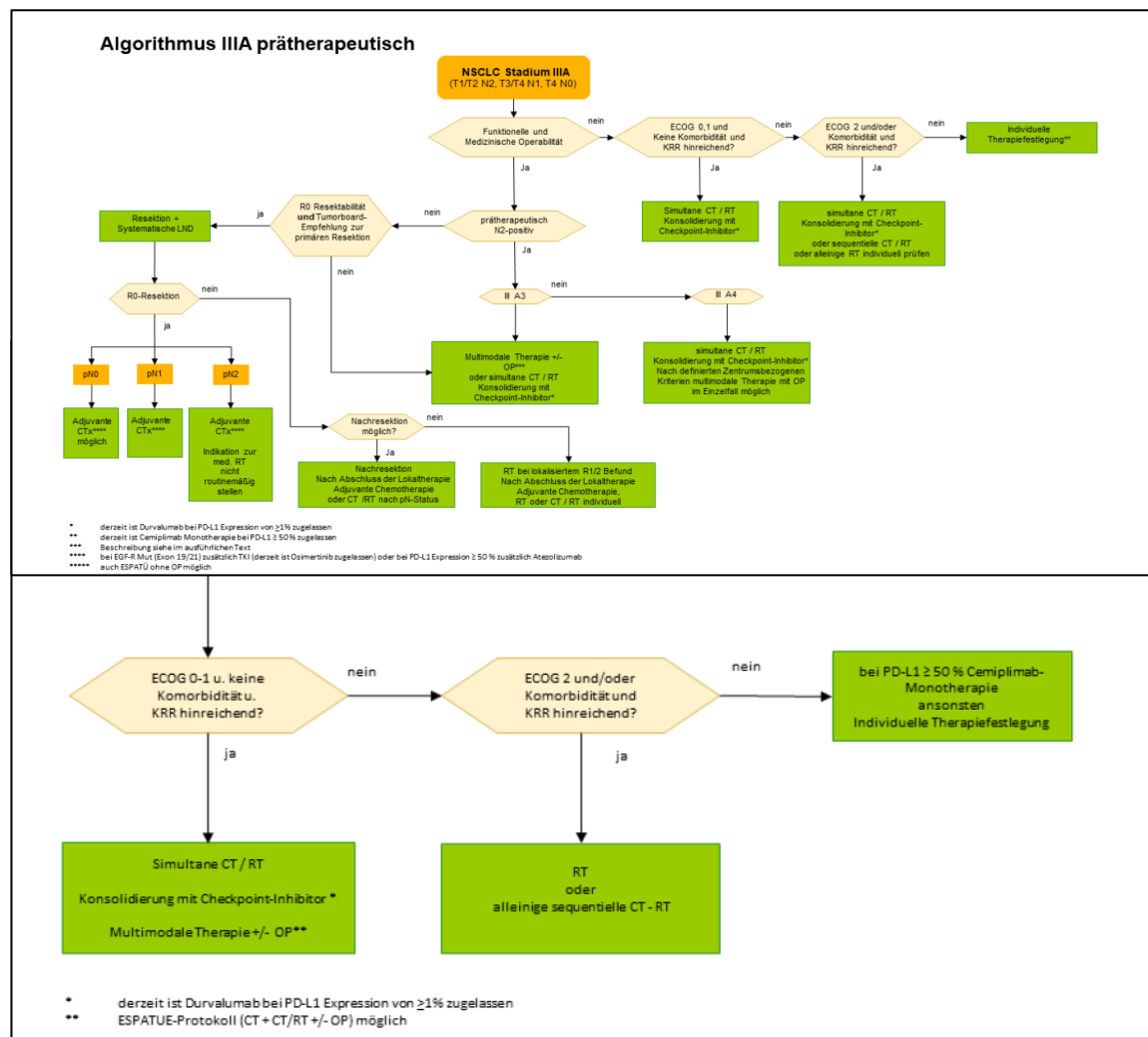
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344-1357, 2021
7. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al: Adjuvant systemic therapy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

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

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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



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].

Update-Kennzeichnung:

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

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

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

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

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

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

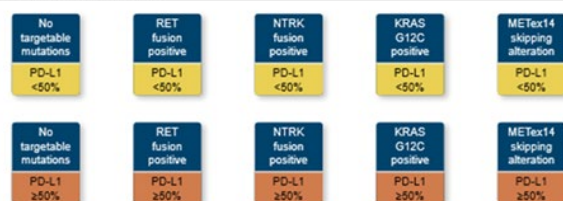
Treatment pathways

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

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

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

Squamous pathways



Non-squamous pathways



22 September
2022

Click on any of the starting points to go to the page showing that care pathway



To return to this page, click on the home icon at the top left of any page



Grey box: funded by Cancer Drugs Fund

TA000

Red arrows indicate disease progression

Blue arrows indicate NHSE policy

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.

MethodikGrundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

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

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

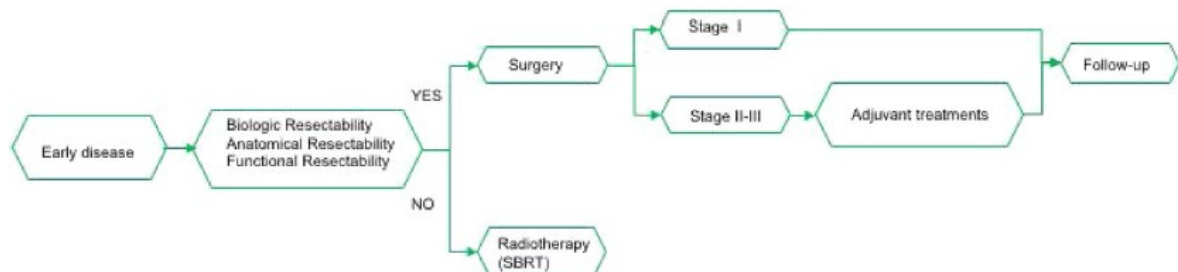


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

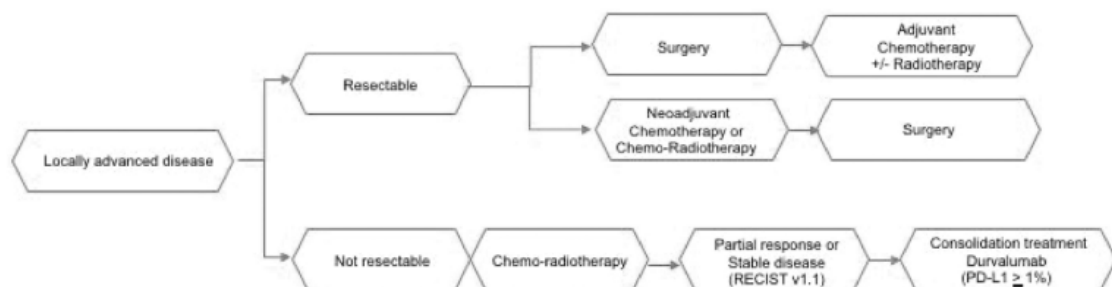


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

Hintergrund

5. Treatment of early disease

5.3. Adjuvant treatments

Post-operative platinum-based chemotherapy is recommended for all patients with stage II and III surgically resected disease, with performance status (ECOG PS) of 0–1 and without significant comorbidities (Table 1). Two meta-analysis demonstrated that post-operative platinum-based chemotherapy led to more than 10 % reduction in the risk of death, resulting in about 5 % absolute 5-years OS and diseasefree survival (DFS) improvement. Incidence of severe toxicities was about 65 %, with grade 3–4 neutropenia reported in 37 % of cases (Pignon et al., 2008; Burdett et al., 2015). Although the optimal interval between surgery and adjuvant treatment, emerging from randomized studies, is actually considered 6–8 weeks, a recent analysis of the National Cancer Database showed a comparable outcome in patients treated after a longer interval (Salazar et al., 2017). Data coming from

the LACE meta-analysis suggested that adjuvant chemotherapy efficacy and tolerability are the same in the small subgroup of >70 years old patients, while prospective data on patients > 75 years old are lacking (Pignon et al., 2008). The majority of studies investigating carboplatin-based adjuvant regimens failed to show any survival benefit (Strauss et al., 2008; Ou et al., 2010; Felip et al., 2010), while direct comparison with cisplatin-doublets are currently lacking. Based on the results of the JBR.10 and ANITA trials (Douillard et al., 2006; Butts et al., 2010), cisplatin-vinorelbine is currently considered as the best regimen for adjuvant setting. Third generation agents, with at least comparable efficacy, such as gemcitabine, may be considered as an alternative valid option. Even if platinum-pemetrexed showed equal efficacy and better tolerability profile in phase II-III studies (Kreuter et al., 2016; Kenmotsu et al., 2019), it is not currently reimbursed and recommended as adjuvant therapy in Italy. In the decision process for adjuvant chemotherapy, several factors, including, age, pre- and post-operative morbidities, should be considered and discussed within a multidisciplinary team (Fig. 2). Several studies investigated the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the adjuvant setting showing conflicting results, with a potential benefit likely limited to EGFR-mutated NSCLC (Kelly et al., 2015; Goss et al., 2013; Yue et al., 2018; Zhong et al., 2018; Li et al., 2014). The high heterogeneity of included populations, comparator arms, and treatment regimens, among these studies, along with the absence of OS data, do not allow to draw any definitive conclusion about the efficacy of these agents. Waiting for the ongoing prospective randomized trials investigating the efficacy of third-generation TKIs in biomarker-selected NSCLC patients, the use of EGFR-TKIs is not currently recommended in the adjuvant setting. Several studies and meta-analyses clearly demonstrated that postoperative radiotherapy (PORT) in patients with stage I-II NSCLC, is associated with higher risk of death [HR 1.18 (95 % CI 1.07–1.31)], disease recurrence [HR 1.10 (IC 95 % 0.99–1.21)], and local recurrence [HR 1.12 (IC 95 % 1.01–1.24)], with absolute 5 % decrease in survival rate at 2 years (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998; Burdett et al., 2016). Therefore, it cannot be recommended as part of adjuvant strategies (Table 1).

Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall- cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J. Clin. Oncol.* 28 (1), 29–34.
- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7 (9), 719–727.
- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall- cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (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 (January1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

6. Treatment of locally advanced disease

6.1.2. Neoadjuvant treatments

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

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

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

Referenzen

- Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W., et al., 2009. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet.* 373, 379–386.
- Bruni, A., Grossi, F., Katia, F., et al., 2018. The standard of care for LA-NSCLC in the era of Immunotherapy (IT): an Italian National Survey on the current pattern of care among Italian Thoracic Oncologist Community. *Ann. Oncol.* 29 (suppl 8) viii488–viii492.

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

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

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

6.1.3. Adjuvant treatments

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

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

Referenzen

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

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

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

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

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

Pisters K et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

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

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

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

• Recommendation 1.3

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

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

Referenzen zu den Empfehlungen

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

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

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

Referenzen zu den Empfehlungen

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

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

Referenzen

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

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

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

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.: 2024-B-084

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	22. April 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
neoadjuvante Behandlung und adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen
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>
Adjuvante Therapieindikation
Cisplatin-basierte Kombinationstherapie (Doublet). Auswahl der Kombination in Abhängigkeit von Comorbidität und Nebenwirkungsspektrum: • Cisplatin/Vinorelbine (solideste Datenlage unter Cisplatin-Doublets) • Cisplatin/Docetaxel • Cisplatin/Paclitaxel • Cisplatin/Etoposid • Cisplatin/Gemcitabin • Cisplatin/Pemetrexed Bei Kontraindikation gegen Cisplatin kommt Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Gemcitabin oder Pemetrexed in Betracht. <u>Adjuvante Therapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation:</u> Osimertinib mit oder ohne vorausgegangene adjuvante Chemotherapie.

Adjuvante Therapie bei PD-L1-Positivität:

Bei PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kommt (bei Fehlen einer EGFR- oder ALK-Alteration) im Anschluss an eine adjuvante Cisplatin-haltige Kombinationstherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie mit Atezolizumab in Betracht.

Bei PD-L1-Positivität ($\geq 1\%$) kommt im Anschluss an eine adjuvante Cisplatin-haltige Kombinationstherapie eine ICI-Therapie mit Pembrolizumab in Betracht. Bei PD-L1-Negativität ist eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab jedoch nicht als zweckmässige Vergleichstherapie anzusehen.

Neoadjuvante Therapieindikation:

Neoadjuvante Therapie bei PD-L1-Negativität:

Behandlung analog zur adjuvanten Therapiesituation: Cisplatin-basierte Kombinationstherapie wie oben aufgeführt, bei Kontraindikation gegen Cisplatin ggf. Carboplatin-basierte Kombination.

Neoadjuvante Therapie bei PD-L1-Positivität:

Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin-basiertem Doublet (Kombinationspartner: Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Gemcitabin, Pemetrexed. Bei Kontraindikation gegen Cisplatin ggf. Carboplatin).

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin-basiertem Doublet. (Kombinationspartner: Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Gemcitabin, Pemetrexed).

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.)

Wesentliche Entscheidungsgründe für adjuvante und neoadjuvante Therapien sind das Krankheitsstadium (adjuvante Indikation kommen im Stadium IB bis IIIA in Betracht, neoadjuvante Indikationen in den Stadien II-III) sowie Allgemeinzustand und Comorbiditäten (1, 2)

Begründung für den adjuvanten Einsatz von Osimertinib bei EGFR-Mutation: ADAURA-Studie (3): gegenüber Placebo signifikante OS-Verlängerung gleichermaßen mit und ohne vorherige Platin-basierte Chemotherapie (HR 0,49 bzw. 0,47).

Begründung für den adjuvanten Einsatz von Atezolizumab bei hoher PD-L1-Expression: Die Studie Impower 10 ergab gegenüber Cisplatin-doublet eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, allerdings keine signifikante OS-Verlängerung (4).

Begründung für den adjuvanten Einsatz von Pembrolizumab bei PD-L1-Positivität: Die Keynote-091-Studie zeigte gegenüber Placebo eine signifikante Verlängerung des Ereignisfreien Überlebens (EFS) im Gesamtkollektiv und in der PD-L1 positiven Subgruppe, jedoch nicht in der PD-L1-negativen Subgruppe. Das OS war weder im Gesamtkollektiv noch in Subgruppen verlängert (5).

Begründung für den neoadjuvanten Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin-basierter Kombinationstherapie bei PD-L1-Positivität:

Die Keynote 671-Studie zeigte für Pembrolizumab gegenüber Placebo – jeweils in Kombination mit Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie – eine signifikante OS-Verlängerung im Gesamtkollektiv (6). Dies gilt allerdings nicht für die PD-L1-negative Subgruppe in der auch das EFS nicht signifikant verlängert ist (7).

Begründung für den neoadjuvanten Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin-basierter Kombinationstherapie bei PD-L1-Positivität:

In der CA 209816-Studie wurde Nivolumab in Kombination mit Cisplatin-basierter Chemotherapie mit alleiniger Chemotherapie verglichen. Das EFS war im Nivolumab-Arm signifikant länger, das OS war nach minimalem Follow-up von 21 Monaten nicht signifikant verlängert (HR 0,57; CI 0,30 – 1,07), eine explorative OS-Auswertung zeigte in der Subgruppe PD-L1 $\geq 1\%$ eine signifikante OS-Verlängerung (8).

Anmerkung: Die vor wenigen Tagen publizierte S3-Leitlinie (1) gibt für Patienten im Stadium II nach adjuvanter Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status eine Grad-B-Empfehlung für eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über ein Jahr. Die vorliegende Evidenz ist für Patienten mit negativem PD-L1-Status jedoch zu gering, um dies als zweckmäßige Vergleichstherapie einzuordnen.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL. Berlin; März 2024. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
2. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non small Cell Lung Cancer. Version 4.2024; April 2024. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Zugangsdaten erforderlich).
3. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 2023; 389(2):137–47. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. Ann Oncol 2023; 34(10):907–19. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
5. Oselin K, Shim BY, Okada M, Bryl M, Bonanno L, Demirag G et al. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non–small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. JCO 2023; 41(16_suppl):8520. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8520.
6. Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2023; 34:S1297-S1298. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.052.

7. 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.
8. 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.