



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):

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/
adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter
Chemotherapie)

Vom 22. Januar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	51
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	51
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG	89
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	101
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	113
5.5	Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH	120
5.6	Stellungnahme der Amgen GmbH	132
5.7	Stellungnahme des vfa	144
5.8	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	148
5.9	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	153
D.	Anlagen	178
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	178
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	186

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 Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Durvalumab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Durvalumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 6. Februar 2025 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen“ hat Durvalumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) am 31. März 2025 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 6. Februar 2025 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Durvalumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 2. Juli 2025 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Durvalumab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom“, d.h. spätestens am 1. August 2025.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juli 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem Anwendungsgebiet

„Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 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 Durvalumab 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 Durvalumab 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 Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation

Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22.01.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 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 Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, 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:
 - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024
 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025
 - 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 Absatz 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) in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.

Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status ($TPS \geq 1\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von der AkdÄ in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation auch für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ zugelassen ist, sich in den Studien allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe zeigte.

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).

Mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung, steht 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 (Beschluss vom 17.10.2024), 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 Nivolumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Tislelizumab befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025, Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor.

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.

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 werden in der Gesamtschau Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.

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 Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wie folgt bewertet:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkompator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie und die Studie KEYNOTE 671 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ein.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird wie folgt bewertet:

Beschreibung der Studie AEGEAN

Bei der Studie AEGEAN handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC (Stadium IIA bis IIIB (N2)). In der Studie wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II versus Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % versus TPS ≥ 1 %) randomisiert. Die Studie wird seit Dezember 2018 in 183 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Bis April 2021 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, danach erfolgte der Studieneinschluss nur noch für Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Studie AEGEAN für die zulassungskonforme Teilpopulation (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Da zudem in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien eingesetzt wurden, schränkt der pharmazeutische Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie AEGEAN die platinbasierte Therapie auf Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) ein (Cisplatin-Teilpopulation). Im Ergebnis umfasst die Teilpopulation im Interventionsarm 100 und im Vergleichsarm 96 Patientinnen und Patienten.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Mai 2024 vor.

Beschreibung der Studie KEYNOTE 671

Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie).

In die Studie wurden insgesamt 797 Erwachsene mit resezierbarem NSCLC (Stadium II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)) eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Tumorstadium (II versus III), PD-L1-Status (TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %), Histologie (plattenepithelial versus nicht plattenepithelial) und Region (Ostasien versus Rest der Welt) randomisiert. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus im Tumorgewebe war für einen Studieneinschluss nicht vorgeschrieben.

Die Studie wird seit April 2018 in 164 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für die Gesamtpopulation inkl. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Juli 2023 vor.

Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bestehen diesbezüglich relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Für die Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) ist davon auszugehen, dass nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Die fehlenden Angaben betreffen fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie, bei denen solche Alterationen sehr selten sind. Demgegenüber ist für 69 % bzw. 71 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 64 % bzw. 65 % im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 der Status der EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation unbekannt. Bei 4 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 5 % bzw. 2 % im Vergleichsarm wurde eine EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation nachgewiesen.

Es ist unklar, ob die bekannten Häufigkeiten von EGFR- und ALK-Alterationen in Deutschland beim NSCLC auf die international durchgeführte Studie KEYNOTE 671 anwendbar sind. Aufgrund des hohen Anteils an eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status lässt sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit diesen Alterationen in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 nicht abschätzen. So werden beispielsweise EGFR-Mutationsraten bei asiatischen Patientinnen und Patienten, die einen Anteil von 31 % in der Studie KEYNOTE 671 ausmachen, von 28 % bis zu 73 % berichtet². Daher ist eine relevante Diskrepanz zur Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) nicht auszuschließen, da in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Potenzielle Unterschiede in den entsprechenden Anteilen zwischen den Studien sind insofern von Bedeutung, da z. B. die im Vergleich zur ALK-Translokation häufiger auftretende EGFR-Mutation zumindest beim fortgeschrittenen NSCLC in Metaanalysen als Effektmodifikator bei Checkpoint-Inhibitoren beschrieben wird^{3,4}.

Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten darauf hingewiesen, dass sich die beiden vorgelegten Studien in Bezug auf den Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unterscheiden. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise zu einer Verzerrung zugunsten von Durvalumab führen. Weiterhin erläuterten die klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung, dass Patientinnen

² Melosky B, Kambartel K, Hantschel M et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther* 2022; 26(1): 7-18. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00563-1>.

³ Khan M, Lin J, Liao G et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(33): e11936. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011936>.

⁴ Wang S, Hao J, Wang H et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1457600. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1457600>.

und Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation diagnostiziert wurde, eine geringere Ansprechrate auf Durvalumab zeigen könnten.

Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.

Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Fazit:

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bzw. der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulation verbleiben relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten.

Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.

Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie 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 Durvalumab:

„Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden

- die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten *oder*
- die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

bestimmt.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Der indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkomparator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab und die Studien KEYNOTE 671 auf der Seite von Pembrolizumab ein.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien bzw. der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulation verbleiben relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.

Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher 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 liegen eine Unterschätzung in der Untergrenze und Unsicherheiten in der Obergrenze vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung der Untergrenze auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, sowie die Veranschlagung von Anteilswerten in mehreren Schritten, die nicht spezifisch für das NSCLC bzw. für ein resezierbares Stadium erhoben wurden, 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 eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Diese Zahlen wurde analog im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) verwendet.

Die Patientenzahlen aus dem Verfahren Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) betragen 3 240 bis 3 680 Patientinnen und Patienten (Gruppe a, PD-L1-Expression ≥ 1 %) und 1 850 bis 2 100 Patientinnen und Patienten (Gruppe b, PD-L1-Expression < 1 %), d.h. insgesamt 5 090 bis 5 780 Patientinnen und Patienten.

Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation sind in der Zielpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine Spanne von 8,8 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 448 Patientinnen und Patienten) bis 14,2 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 821 Patientinnen und Patienten) und mit ALK-Translokation eine Spanne von 2 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen: 102 Patientinnen und Patienten) bis 5,1 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 295 Patientinnen und Patienten). Es verbleiben Restunsicherheiten in diesen Anteilswerten, da diese ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) basieren.

Nach Abzug der Summen der Patientinnen und Patienten mit EGFR- und ALK-positivem NSCLC von den im Verfahren D-1059 Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Spanne von 4 540 bis 4 660 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab 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: 15. November 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 Durvalumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 1500 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 1500 mg Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 360 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 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 für 2 Zyklen, 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 Durvalumab, Nivolumab und 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 Durvalumab, Nivolumab und 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 Durvalumab und die Wirkstoffe Nivolumab und 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)⁵.

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)⁶ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl)⁷.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 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.

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

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

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 16.10.2025]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Behandlung: <i>Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</i>				
Durvalumab	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 ⁸	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: <i>Durvalumab (Monotherapie)</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Neoadjuvante Behandlung: <i>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie</i>				
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

⁸ 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
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: <i>Beobachtendes Abwarten</i>				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			
Neoadjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</i>				
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
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8

Adjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab (Monotherapie)</i>				
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: <i>Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 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 – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg 2 x 50 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg – 4 x 600 mg + 4 x 150 mg 8 x 50 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed ⁹	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: <i>Durvalumab (Monotherapie)</i>					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	12	36 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Neoadjuvante Behandlung: <i>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie</i>					
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 – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg 2 x 50 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg – 4 x 600 mg + 4 x 150 mg 8 x 50 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 ⁶	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 +	8	8 x 50 mg – 8 x 50 mg +

⁹ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	47,8 mg – 57,3 mg		1 x 10 mg		8 x 10 mg
Adjuvante Behandlung: <i>Beobachtendes Abwarten</i>					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Neoadjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</i>					
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 – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 2 x 50 mg	4	4 x 600 mg + 4 x 150 mg – 4 x 600 mg + 4 x 150 mg + 8 x 50 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 ⁶	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: <i>Pembrolizumab (Monotherapie)</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 083,83 €	1,77 €	115,72 €	1 966,34 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
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	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
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	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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 Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 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 NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; 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 Durvalumab (Imfinzi); IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 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 6. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 25. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juli 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 Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 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 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2025 7. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

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)

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/ adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 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 22. Januar 2026 (BAnz AT 04.03.2026 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2026 zu dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC)“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt

Durvalumab

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 18.03.2026 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2025):

Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)

oder

- Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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 NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

circa 4 540 – 4 660 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 Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2026):

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-98).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Durvalumab 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.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	
Durvalumab	23 596,08 €
Carboplatin	1 452,80 € - 1 707,12 €
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 (Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	25 213,08 € - 29 584,00 € ²
Adjuvante Behandlung:	
Durvalumab (Monotherapie)	
Durvalumab	70 788,24 €

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

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von beobachtendem Abwarten	
Neoadjuvante Behandlung:	
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	
Nivolumab	17 439,60 €
Carboplatin	1 452,80 € - 1 707,12 €
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)	19 056,60 € - 23 427,52 € ³
Beobachtendes Abwarten	
Nicht bezifferbar	
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 € - 1 707,12 €
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 (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	20 338,56 € - 24 709,48 € ⁴
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	60 845,07 € - 65 525,46 €

³ 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.

⁴ 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.

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:					
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie					
Durvalumab	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 €
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:					
Durvalumab (Monotherapie)					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	12	1 200 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von beobachtendem Abwarten					
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 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
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 €
Beobachtendes Abwarten					
Nicht bezifferbar					
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	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
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:					
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 NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 18.03.2026 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+18.03.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. November 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-01-D-1225

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. Die Verlegung betrifft das (neu) zugelassene Anwendungsgebiet: "Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen" (Stand: 01.05.2025)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 416,71 kB)

Modul 2

(PDF 767,34 kB)

Modul 3

(PDF 1,10 MB)

Modul 4

(PDF 3,35 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 493,50 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,96 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi)

Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
- Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Stand der Information: Mai 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 03.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 683,26 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,16 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.12.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 **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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **24.11.2025** 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 - Durvalumab - 2025-08-01-D-1225*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.12.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 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: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Dezember 2025 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
AstraZeneca GmbH	24.11.2025
Roche Pharma AG	17.11.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.11.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.11.2025
BeOne Medicines Germany GmbH	21.11.2025
Amgen GmbH	21.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.11.2025
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	24.11.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*	25.11.2025

* 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
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. PD Dr. Schmid-Bindert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Fimm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Ebsen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Schwaderer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Steigele	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Mall	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Luisoni	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Dauber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Reimann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeOne Medicines Germany GmbH						
Hr. Dr. Rakebrandt	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Fr. Bauer	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
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Hindersin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Schepers	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie						
Hr. Prof. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen – Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1225
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend zu der am 03.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (IMFINZI®) Stellung (Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1225) (1).</p> <p><i>IMFINZI® in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Neoadjuvanz gefolgt von Durvalumab als Monotherapie in der Adjuvanz ist angezeigt zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (2).</i></p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Grundlage für die Nutzenbewertung ist die globale, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie AEGEAN. Hier zeigte die perioperative Therapie mit Durvalumab signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie. Durch die Hinzunahme von Durvalumab zur Chemotherapie in der Neoadjuvanz und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz konnte die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (ereignisfreies Überleben, EFS) signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit und das bereits aus anderen Indikationen bekannte</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) <li style="text-align: center;"><i>oder</i> – Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheitsprofil der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie konnte auch in der perioperativen Behandlungssituation bestätigt werden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) benannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2025-B-061) neben der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab auch die neoadjuvante Therapie mit Nivolumab gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patient:innen mit Tumorzell-<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i> (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$) (3). Diese zVT wurde auch der Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (1, 4).</p> <p>Seit dem 15. Mai 2025 steht Nivolumab ebenfalls für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC (für Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) in Deutschland zur Verfügung und durchläuft aktuell das Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer: 2025-06-15-D-1220). Im Rahmen dieses Verfahrens wurde durch den G-BA, zuletzt bestätigt mit Stand Juni 2025, die zVT im AWG wie folgt festgelegt (5, 6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie • Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab“ <p>Damit weicht die im Nivolumab-Verfahren festgelegte zVT von der zVT im vorliegenden Durvalumab-Verfahren ab.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-11:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkomparator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie und die Studie KEYNOTE 671 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da keine direkt vergleichende Studie zwischen Durvalumab und Pembrolizumab vorliegt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich nach Bucher et al. über den Brückenkomparator Placebo + platinbasierte Chemotherapie vorgelegt (7). Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN (Cisplatin-Subpopulation) und KEYNOTE 671 sind aus Sicht von AstraZeneca hinsichtlich Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen sowie Patientencharakteristika hinreichend vergleichbar (8). Trotz der vom IQWiG in seinem Bewertungsbericht angeführten Unsicherheiten bezüglich des unbekanntem Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>, EGFR)-Mutationsstatus sowie Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Translokationsstatus vieler Patient:innen in der KEYNOTE 671-Studie stellt der vorgelegte indirekte Vergleich die bestverfügbare Evidenz für einen Vergleich mit der zVT dar und ermöglicht es, eine Aussage zum Zusatznutzen von Durvalumab zu treffen.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigten einen numerischen Vorteil für Durvalumab im Gesamtüberleben. In den Analysen zum EFS konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im Bereich Sicherheit zeigten sich wiederum teils deutliche numerische Vorteile von Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden sowie immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (UE). Aufgrund der zwar numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteile von Durvalumab</p>	<p>Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ein.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird wie folgt bewertet:</p> <p><u>Beschreibung der Studie AEGEAN</u></p> <p>Bei der Studie AEGEAN handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC (Stadium IIA bis IIIB (N2)). In der Studie wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II versus Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % versus TPS ≥ 1 %) randomisiert. Die Studie wird seit Dezember 2018 in 183 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Bis April 2021 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, danach erfolgte der Studieneinschluss nur noch für Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird gegenüber der zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p> <p>In der Gesamtschau adressiert die perioperative Therapie mit Durvalumab den dringenden Bedarf für weitere wirksame Therapieoptionen in der Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Somit leistet Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeiten einen bedeutenden Beitrag, Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation nach Operation eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung zu ermöglichen.</p> <p>Im Weiteren nimmt AstraZeneca zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab als alleinige zVT im vorliegenden AWG 2. Spanne bei perioperativ behandelten Patient:innen notwendig für realistische Abbildung der Zielpopulation 3. Spanne der möglichen neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungszyklen mit Durvalumab gemäß Fachinformation sowie Anpassung der Jahrestherapiekosten 	<p>Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Studie AEGEAN für die zulassungskonforme Teilpopulation (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Da zudem in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien eingesetzt wurden, schränkt der pharmazeutische Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie AEGEAN die platinbasierte Therapie auf Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) ein (Cisplatin-Teilpopulation). Im Ergebnis umfasst die Teilpopulation im Interventionsarm 100 und im Vergleichsarm 96 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Mai 2024 vor.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 671</u></p> <p>Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Therapie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie).</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 797 Erwachsene mit resezierbarem NSCLC (Stadium II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)) eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Tumorstadium (II versus III), PD-L1-Status (TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %), Histologie (plattenepithelial versus nicht plattenepithelial) und Region (Ostasien versus Rest der Welt) randomisiert. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus im Tumorgewebe war für einen Studieneinschluss nicht vorgeschrieben.</p> <p>Die Studie wird seit April 2018 in 164 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für die Gesamtpopulation inkl. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Juli 2023 vor.</p> <p><u>Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien AEGEAN und KEYNOTE</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>671 bestehen diesbezüglich relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Für die Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) ist davon auszugehen, dass nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Die fehlenden Angaben betreffen fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorhistologie, bei denen solche Alterationen sehr selten sind. Demgegenüber ist für 69 % bzw. 71 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 64 % bzw. 65 % im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 der Status der EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation unbekannt. Bei 4 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 5 % bzw. 2 % im Vergleichsarm wurde eine EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation nachgewiesen.</p> <p>Es ist unklar, ob die bekannten Häufigkeiten von EGFR- und ALK-Alterationen in Deutschland beim NSCLC auf die international durchgeführte Studie KEYNOTE 671 anwendbar sind. Aufgrund des hohen Anteils an eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status lässt sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit diesen Alterationen in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 nicht abschätzen. So werden beispielsweise EGFR-Mutationsraten bei asiatischen Patientinnen und Patienten, die einen Anteil von 31 % in der Studie KEYNOTE 671 ausmachen, von 28 % bis zu 73 % berichtet. Daher ist eine relevante Diskrepanz zur Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) nicht auszuschließen, da in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Potenzielle Unterschiede in den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechenden Anteilen zwischen den Studien sind insofern von Bedeutung, da z. B. die im Vergleich zur ALK-Translokation häufiger auftretende EGFR-Mutation zumindest beim fortgeschrittenen NSCLC in Metaanalysen als Effektmodifikator bei Checkpoint-Inhibitoren beschrieben wird.</p> <p>Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten darauf hingewiesen, dass sich die beiden vorgelegten Studien in Bezug auf den Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unterscheiden. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise zu einer Verzerrung zugunsten von Durvalumab führen. Weiterhin erläuterten die klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung, dass Patientinnen und Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation diagnostiziert wurde, eine geringere Ansprechrate auf Durvalumab zeigen könnten.</p> <p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bzw. der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulation verbleiben relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie ist daher nicht belegt.</p>

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)				
S. I.13 Z. 11 ff + S. I.14 Z. 1 ff	<p>1. Pembrolizumab als alleinige zVT im vorliegenden AWG</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant)</p> <table border="1" data-bbox="293 879 1171 1315"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 879 734 914">Indikation</th> <th data-bbox="734 879 1171 914">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 914 734 1315">Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</td> <td data-bbox="734 914 1171 1315"> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 %) oder • neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab </td> </tr> </tbody> </table> <p>[...]</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 %) oder • neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab 	<p>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 %) <li style="text-align: center;">oder
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 %) oder • neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab 					

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)
	<p><i>Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt lediglich 1 der 2 vom G-BA benannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie: die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab. Er begründet seine Festlegung dahingehend, dass im Gegensatz zu Nivolumab nur Pembrolizumab (wie auch Durvalumab) für die perioperative, also neoadjuvante und adjuvante Behandlung zugelassen ist und in der Versorgung die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung bereits vor Therapiebeginn getroffen werden müsse.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Als zVT für das vorliegende AWG benannte der G-BA im Beratungsgespräch vom 07. Mai 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-061) neben der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab auch die neoadjuvante Therapie mit Nivolumab gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patient:innen mit Tumorzell- PD-L1-Expression \geq 1%) (3). Diese zVT wurde auch der Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (1, 4).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca stellt die rein neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab (in Kombination mit einer platinbasierten</p>	<p>– Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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)
	<p>Chemotherapie) jedoch keine relevante zVT im vorliegenden AWG dar. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zum einen muss die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung (bestehend aus einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase) aufgrund der verschiedenen zugelassen Therapiemodalitäten 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. Insofern stellt die perioperative Behandlung ein eigenständiges therapeutisches AWG dar, in dem eine rein neoadjuvante Therapie nicht als zVT geeignet ist.</p> <p>Zum anderen steht seit dem 15. Mai 2025 Nivolumab ebenfalls für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC (für Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) in Deutschland zur Verfügung und durchläuft aktuell das Nutzenbewertungsverfahren (5). Im Rahmen dieses Verfahrens wurde durch den G-BA, zuletzt mit Stand Juni 2025, die zVT im AWG wie folgt festgelegt (6):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 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</p>

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • „Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie • Gefolgt von adjuvanter Behandlung: Pembrolizumab“ <p>Im Vergleich zur zVT mit Stand Mai 2025, die der Nutzenbewertung für Durvalumab zugrunde gelegt wurde, bildet diese zVT somit den aktuelleren Stand ab. AstraZeneca stimmt dieser Festlegung ausdrücklich zu und verweist auf den Grundsatz der verfahrenstechnischen Konsistenz bezüglich der Bestimmung der zVT in einem vergleichbaren AWG.</p> <p>Pembrolizumab hat im Gegensatz zu Nivolumab als perioperative Therapie bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen und ist unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression zugelassen. Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab steht somit allen Patient:innen unabhängig vom PD-L1-Status im vorliegenden AWG zur Verfügung und wird zudem von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und assoziierten Fachgesellschaften als Teil der perioperativen immunonkologischen (IO)-Behandlungsoptionen empfohlen (9-11).</p>	<p>Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

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)
	<p>Für die hier vorliegende perioperative Therapiesituation im NSCLC kann somit einzig die Anwendung von Pembrolizumab als perioperative Therapie die alleinige relevante zVT für alle Patient:innen im AWG darstellen. In der Konsequenz ist die zVT für das hier vorliegende AWG von Durvalumab in Übereinstimmung mit dem Verfahren zu Nivolumab in der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC zu aktualisieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zVT für das vorliegende AWG lautet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab“. 	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Vinorelbin zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024 <p>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</p>

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)
		<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich einer systemischen prä- und/oder postoperativen Therapie beim resektablen NSCLC kommen</p>

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)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.</p> <p>Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS ≥ 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor</p>

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)
		<p>(Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von der AkdÄ in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation auch für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen ist, sich in den Studien allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe zeigte.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024).</p> <p>Mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung, steht 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 (Beschluss vom 17.10.2024), da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen</p>

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)
		<p>(Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %).</p> <p>Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Tislelizumab befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025, Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so</p>

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)
		<p>dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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)
		<p>Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.</p> <p>Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie werden in der Gesamtschau Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen</p>

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)
		<p>und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>
S. II.11. Z. 19 ff.	<p>2. Spanne bei perioperativ behandelten Patient:innen notwendig für realistische Abbildung der Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen Patientinnen</i></p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 13:</i></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

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)
	<p><i>und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante und anschließend adjuvante Therapie infrage kommt. Durch das Vorgehen des pU bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, für die gemäß Zulassung jedoch eine perioperative Therapie infrage kommt. Daher führt die vom pU vorgenommene Orientierung am bisherigen Versorgungskontext aufgrund der Verfügbarkeit von Checkpointinhibitoren im perioperativen Setting zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation mit hohem Rezidivrisiko.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca sieht weiterhin die Notwendigkeit im Zuge der Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG eine Einschränkung auf diejenigen Patient:innen vorzunehmen, deren Therapiebeginn vor der Operation liegt (d.h. für eine perioperative Therapie in Frage kommen). Dieses Vorgehen steht im Einklang mit der vom G-BA für die zVT-Bestimmung getroffenen Annahme, dass im vorliegenden AWG die Entscheidung für einen solchen Therapiestart bereits getroffen wurde (1). Aktuelle Versorgungsdaten, wie sie in den Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab und Nivolumab vorgelegt wurden, zeigen, dass nicht</p>	<p>Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegen eine Unterschätzung in der Untergrenze und Unsicherheiten in der Obergrenze vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung der Untergrenze auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, sowie die Veranschlagung von Anteilswerten in mehreren Schritten, die nicht spezifisch für das NSCLC bzw. für ein resezierbares Stadium erhoben wurden, begründet.</p> <p>Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre.</p> <p>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 eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Diese Zahlen wurde analog im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) verwendet.</p>

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)
	<p>alle Patient:innen mit resezierbaren Tumoren aufgrund ihrer Charakteristika für eine perioperative Therapie (angenähert über die Anteile der neoadjuvanten Therapie) in Frage kommen (12, 13). Dieser Sachverhalt wird ebenfalls in der deutschen S3-Leitlinie abgebildet, welche weiterhin auch die Durchführung einer alleinigen adjuvanten Therapie empfiehlt (10).</p> <p>Um den aktuellen Veränderungen in der Versorgung durch neu zugelassene neoadjuvante, adjuvante und perioperative Therapien Rechnung zu tragen, sollte aus Sicht von AstraZeneca eine Spanne zwischen den Patient:innen mit Therapiebeginn vor der Operation und allen Patient:innen mit resezierbaren Tumoren herangezogen werden. Dabei ist zu beachten, dass die Patientenzahlen für die kommenden Jahre durch die Obergrenze solch einer Spanne jedoch deutlich überschätzt sind, denn aufgrund möglicher Kontraindikationen oder alternativer Therapieregime (wie beispielsweise auch der adjuvanten Therapie) kann diese Annahme für die Obergrenze nicht der Realität entsprechen, sondern in Ermangelung exakterer Angaben nur als theoretische Obergrenze dienen. Es muss daher von einer erheblichen Überschätzung dieses Anteilswertes durch diese (theoretisch mögliche) Obergrenze</p>	<p>Die Patientenzahlen aus dem Verfahren Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) betragen 3 240 bis 3 680 Patientinnen und Patienten (Gruppe a, PD-L1-Expression ≥ 1 %) und 1 850 bis 2 100 Patientinnen und Patienten (Gruppe b, PD-L1-Expression < 1 %), d.h. insgesamt 5 090 bis 5 780 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation sind in der Zielpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine Spanne von 8,8 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 448 Patientinnen und Patienten) bis 14,2 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 821 Patientinnen und Patienten) und mit ALK-Translokation eine Spanne von 2 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen: 102 Patientinnen und Patienten) bis 5,1 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 295 Patientinnen und Patienten). Es verbleiben Restunsicherheiten in diesen Anteilswerten, da diese ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) basieren. Nach Abzug der Summen der Patientinnen und Patienten mit EGFR- und ALK-positivem NSCLC von den im Verfahren D-1059 Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Spanne von 4 540 bis 4 660 Patientinnen und Patienten.</p>

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)
	<p>ausgegangen werden. Die resultierende Unsicherheit sollte daher durch eine Spanne abgebildet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Als Untergrenze der heranzuziehenden Spanne wird der Anteil an Patient:innen, die gemäß Registerdaten bereits aktuell eine perioperative (angenähert über neoadjuvante) Therapie erhalten, herangezogen. Dadurch ergibt sich, wie im Dossier für Durvalumab dargestellt, eine Anzahl von 489 Patient:innen für die Untergrenze (14). Für die Obergrenze wird die Annahme getroffen, dass alle Patient:innen mit resezierbarem NSCLC prinzipiell auch für eine perioperative Therapie in Frage kommen. Dies entspricht gemäß der Herleitung im Dossier für Durvalumab 6.190 Patient:innen (14).</p> <p>Insgesamt ergibt sich für die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation somit eine Spanne von 383 bis 4.391 Patient:innen (14).</p>	

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)
S. II.15 Z. 6ff + S. II-16 Z. 27ff + S. II.17 Z. 1ff + S. II.18 Z. 1ff	<p>3. Spanne der möglichen neoadjuvanten und adjuvanten Behandlungszyklen mit Durvalumab gemäß Fachinformation sowie Anpassung der Jahrestherapiekosten</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p>Neoadjuvante Phase</p> <p><i>„Für Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie veranschlagt der pU eine Spanne von 3 bis 4 Behandlungszyklen alle 3 Wochen mit je 1 Behandlung pro Zyklus (Ausnahme: Gemcitabin, 2 Behandlungen pro Zyklus). Die Obergrenze lässt sich anhand der Fachinformation von Durvalumab nachvollziehen. Diese sieht eine Behandlung von Durvalumab mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen vor der Operation bzw. bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Operation ausschließt oder bis zu inakzeptabler Toxizität vor [1]. Für die Untergrenze verweist der pU auf das Studienprotokoll der AEGEAN-Studie [22]. Dem pU zufolge sieht dieses eine Mindestzahl von 3 abgeschlossenen Zyklen als Voraussetzung für die nachfolgende Operation vor. Dem Studienprotokoll lässt sich entnehmen, dass Patientinnen und Patienten vor der Operation 4 Behandlungszyklen mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab oder Placebo erhalten mussten. Im Sinne einer Ausnahme war eine Operation im</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	<p><i>Anschluss an den 3. abgeschlossenen Behandlungszyklus nur erlaubt, wenn durch die Chemotherapie Toxizitäten aufgetreten sind und durch einen weiteren Behandlungszyklus mit der Chemotherapie zusätzliche Sicherheitsrisiken erwartet wurden. Bei der Ermittlung der Therapiekosten ist daher für die Neoadjuvanz ausschließlich eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen gemäß Fachinformation heranzuziehen.“</i></p> <p>Adjuvante Phase</p> <p><i>„Für Durvalumab veranschlagt der pU 1 Behandlung alle 4 Wochen über eine Dauer von 1 bis 12 Zyklen. Die Obergrenze der Behandlungsdauer ist anhand der Fachinformation nachvollziehbar [1]. Demnach wird Durvalumab als Monotherapie 1-mal alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die Untergrenze begründet der pU damit, dass in der AEGEAN-Studie einige Patientinnen und Patienten nur 1 Behandlung erhalten haben. Da die Therapiekosten laut Dossievorlage anhand der Fachinformation ermittelt werden sollen, ist eine Behandlungsdauer von 12 Zyklen für die Adjuvanz zu veranschlagen.“</i></p>	

Position AstraZeneca:

AstraZeneca hält die Annahme einer Spanne von 3 bis 4 Behandlungszyklen mit Durvalumab in der neoadjuvanten Behandlungsphase und die Annahme von 1 bis 12 Behandlungszyklen mit Durvalumab in der adjuvanten Behandlungsphase aufgrund der Angaben in der Fachinformation für sachgerecht.

Die Fachinformation empfiehlt für die Therapie des resezierbaren NSCLC folgende Dosis von Durvalumab: 1.500 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für „bis zu 4 Zyklen“ vor der Operation, anschließend 1.500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen für „bis zu 12 Zyklen“ nach der Operation.

Folglich wird in der Fachinformation jeweils die in der neoadjuvanten sowie adjuvanten Behandlungsphase maximal mögliche Zyklenzahl von Durvalumab genannt. Die Formulierung „bis zu“ unterstreicht die patientenindividuelle Variabilität der Behandlungsdauer und unterscheidet sich von Formulierungen mit fester Anzahl an Zyklen. Eine starre Annahme von 4 Zyklen in der Neoadjuvanz und 12 Zyklen in der Adjuvanz entspräche somit explizit nicht den Vorgaben der Fachinformation.

Auch die Ergebnisse der AEGEAN-Studie zeigen, dass nicht alle Patient:innen die maximal mögliche Zyklenzahl erhielten: Die Spanne der in der Neoadjuvanz vor der Operation verabreichten Zyklen lag zwischen 3 und 4 Zyklen, die Spanne der in der Adjuvanz verabreichten Zyklen zwischen 1 und 12 Zyklen. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass eine kürzere neoadjuvante Behandlungsphase sowie eine frühzeitige Beendigung der

aus den Tragenden Gründen zu 2.4 Therapiekosten, S. 14:

Für Durvalumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 1500 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 1500 mg Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 360 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 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 für 2 Zyklen, 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.

[...]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Behandlung: <i>Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

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)																																																																
	<p>adjuvanten Phase realistisch sind und patientenindividuell auch im klinischen Alltag bestehen.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist eine Spanne von 3 bis 4 Zyklen in der neoadjuvanten und 1 bis 12 Zyklen in der adjuvanten Behandlungsphase somit sowohl durch die Fachinformation gedeckt als auch durch klinische Daten gestützt und bei der Ermittlung der Therapiekosten zu berücksichtigen.</p> <p>Unter Bezugnahme auf Hinweise des IQWiG zu Verwurf bei allen Begleit- und Prämedikationen, angemerkten Rabatten für Dexamethason und Vitamin B12 sowie kostengünstigerer Stückelungen mit geringerem Verwurf bei Paclitaxel und Carboplatin wurden die Jahrestherapiekosten neu berechnet (15).</p> <p>Unter Berücksichtigung der bereits im Dossier ausgeführten minimalen und maximalen Therapiedauern, durch die adjuvante Zyklen in das erste Behandlungsjahr und in das Folgejahr entfallen können, ergeben sich folgende Kosten:</p> <p>Für das zu bewertende Arzneimittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27.093,25 € bis 90.347,27 € im ersten Jahr • 0,00 € bis 30.399,45 € im zweiten Jahr 	<table border="1"> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 531 2072 579">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 579 2072 659">Adjuvante Behandlung: <i>Durvalumab (Monotherapie)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 659 1395 738">Durvalumab</td> <td data-bbox="1395 659 1574 738">1 x pro 28-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1574 659 1749 738">12</td> <td data-bbox="1749 659 1895 738">1</td> <td data-bbox="1895 659 2072 738">12</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 738 2072 786">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 786 2072 834">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 834 2072 914">Neoadjuvante Behandlung: <i>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 914 1395 994">Nivolumab</td> <td data-bbox="1395 914 1574 994">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1574 914 1749 994">4</td> <td data-bbox="1749 914 1895 994">1</td> <td data-bbox="1895 914 2072 994">4</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 994 2072 1042">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 1042 2072 1121">Neoadjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1121 1395 1201">Pembrolizumab</td> <td data-bbox="1395 1121 1574 1201">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1574 1121 1749 1201">4</td> <td data-bbox="1749 1121 1895 1201">1</td> <td data-bbox="1895 1121 2072 1201">4</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 1201 2072 1249">oder</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1395 1249 1574 1329">1 x pro 42-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1574 1249 1749 1329">2</td> <td data-bbox="1749 1249 1895 1329">1</td> <td data-bbox="1895 1249 2072 1329">2</td> </tr> </table>					[...]					Adjuvante Behandlung: <i>Durvalumab (Monotherapie)</i>					Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	12	1	12	[...]					Zweckmäßige Vergleichstherapie					Neoadjuvante Behandlung: <i>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie</i>					Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4	[...]					Neoadjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</i>					Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4	oder						1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2
[...]																																																																		
Adjuvante Behandlung: <i>Durvalumab (Monotherapie)</i>																																																																		
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	12	1	12																																																														
[...]																																																																		
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																																																		
Neoadjuvante Behandlung: <i>Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie</i>																																																																		
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4																																																														
[...]																																																																		
Neoadjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</i>																																																																		
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4																																																														
oder																																																																		
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2																																																														

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)																										
	<p>Für die zVT Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66.279,82 € bis 99.954,05 € im ersten Jahr • 0,00 € bis 31.380,06 € im zweiten Jahr <p>(siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die neoadjuvante und adjuvante Behandlungsphase ist die Annahme einer Spanne sachgerecht, da die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation patientenindividuell variieren kann. Gestützt durch die Daten der AEGEAN-Studie ergibt sich, wie im Dossier für Durvalumab dargestellt, für die Neoadjuvanz eine Spanne von 3 bis 4 Behandlungszyklen und für die Adjuvanz eine Spanne von 1 bis 12 Behandlungszyklen. Die Jahrestherapiekosten sind der Tabelle 3 und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Tabelle 2 zu entnehmen.</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1200 533 2069 580">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1200 580 2069 660">Adjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab (Monotherapie)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 660 1375 884" rowspan="3">Pembro- lizumab</td> <td data-bbox="1375 660 1576 740">1 x pro 21- Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1576 660 1751 740">13</td> <td data-bbox="1751 660 1899 740">1</td> <td data-bbox="1899 660 2069 740">13</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="1375 740 2069 804">oder</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1375 804 1576 884">1 x pro 42- Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1576 804 1751 884">7</td> <td data-bbox="1751 804 1899 884">1</td> <td data-bbox="1899 804 2069 884">7</td> </tr> </table>				[...]					Adjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab (Monotherapie)</i>					Pembro- lizumab	1 x pro 21- Tage-Zyklus	13	1	13	oder				1 x pro 42- Tage-Zyklus	7	1	7
[...]																												
Adjuvante Behandlung: <i>Pembrolizumab (Monotherapie)</i>																												
Pembro- lizumab	1 x pro 21- Tage-Zyklus	13	1	13																								
	oder																											
	1 x pro 42- Tage-Zyklus	7	1	7																								

Tabelle 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durvalumab (Imfinzi®)	2.105,19 €; 500 mg	1.986,48 € (2.105,19 € - 116,94 € ^a - 1,77 € ^b)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Hexal)	44,09 €; 50 mg	40,76 € (44,09 € - 1,56 € ^a - 1,77 € ^b)
	76,86 €; 100 mg	71,98 € (76,86 € - 3,11 € ^a - 1,77 € ^b)
Carboplatin (Fresenius Kabi)	83,04 €; 150 mg	77,87 € (83,04 € - 3,40 € ^a - 1,77 € ^b)
	300,84 €; 600 mg	285,33 € (300,84 € - 13,74 € ^a - 1,77 € ^b)
Carboplatin (Hikma)	34,70 €; 50 mg	31,82 € (34,70 € - 1,11 € ^a - 1,77 € ^b)
	83,06 €; 150 mg	77,89 € (83,06 € - 3,40 € ^a - 1,77 € ^b)
	300,84 €; 600 mg	285,33 € (300,84 € - 13,74 € ^a - 1,77 € ^b)
Gemcitabin (AqVida)	28,85 €; 200 mg	26,25 € (28,85 € - 0,83 € ^a - 1,77 € ^b)
	102,35 €; 1.000 mg	89,96 € (102,35 € - 10,62 € ^a - 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Paclitaxel (Ever Pharma)	94,15 €; 30 mg	88,45 € (94,15 € - 3,93 € ^a - 1,77 € ^b)
	847,03 €; 300 mg	805,60 € (847,03 € - 39,66 € ^a - 1,77 € ^b)
Pemetrexed (Hexal)	1.124,81 €; 1.000 mg	1.070,20 € (1.124,81 € - 52,84 € ^a - 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab (MSD Sharp & Dohme)	2.743,07 €; 100 mg	2.587,93 € (2.743,07 € - 153,37 € ^a - 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Stand der Lauer-Steuer: 15. Mai 2025 Quelle: (15)		

Tabelle 2: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
<i>Hydrisierung und forcierte Diurese</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	3	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	3	20,05 €
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	3	34,98 €
Paclitaxel							
<i>Prä- und Begleitmedikation</i>							
Dexamethason ^a 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	28,98 €	3	28,98 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 1 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	3	87,25 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,31 €	1,77 €	1,39 €	19,15 €	3	19,15 €
Pemetrexed							
<i>Prä- und Begleitmedikation</i>							
Dexamethason ^a 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	26,55 €	1,77 €	1,21 €	21,79 €	9	21,79 €
Folsäure ^b 350-1.000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	70	14,60-29,20 €
Vitamin B12 ^a 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	9,60 €	0,41 €	0,43 €	8,03 €	3	8,03 €
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
<i>Hydrierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	4	40,10 €
Paclitaxel							
<i>Prä- und Begleitmedikation</i>							
Dexamethason ^a 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	28,98 €	4	28,98 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 1 mg ILO	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	4	122,15 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,31 €	1,77 €	1,39 €	19,15 €	4	19,15 €
Pemetrexed							
<i>Prä- und Begleitmedikation</i>							
Dexamethason ^a 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	26,55 €	1,77 €	1,21 €	21,79 €	12	43,58 €
Folsäure ^b 350-1.000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	91	14,60-29,20 €
Vitamin B12 ^a 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	9,60 €	0,41 €	0,43 €	8,03 €	4	8,03 €
<p>a: Festbetrag</p> <p>b: Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt im Einklang mit dem Vorgehen des G-BA in vorherigen Verfahren (16) aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400-800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350-1.000 µg angegeben ist.</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 15. Mai 2025</p> <p>Quelle: (15)</p>							

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Neoadjuvant^b: 3-4 Zyklen 19.611,06-29.829,00 €	Neoadjuvant^b: 3-4 Zyklen 202,30-252,08 €	Neoadjuvant^b: 3-4 Zyklen 1.200,00 €	Neoadjuvant^b: 3-4 Zyklen 21.013,36-31.281,08 €
		Adjuvant^c: 1-12 Zyklen 1. Jahr: 5.959,44-65.553,84 € 2. Jahr: 0,00-29.797,20 €	Adjuvant^c: 1-12 Zyklen 1. Jahr: 20,45-224,95 € 2. Jahr: 0,00-102,25 €	Adjuvant^c: 1-12 Zyklen 1. Jahr: 100,00-1.100,00 € 2. Jahr: 0,00-500,00 €	Adjuvant^c: 1-12 Zyklen 1. Jahr: 6.079,89-66.878,79 € 2. Jahr: 0,00-30.399,45 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im ersten Jahr)^{c,d} Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im zweiten Jahr) ^{c,d} Zusammenfassung Gesamttherapiekosten			27.093,25-90.347,27 € 0,00-30.399,45 € 27.093,25-104.239,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen	Neoadjuvant^e: 22.593,76-25.435,20 €	Neoadjuvant^e: 245,98-298,71 €	Neoadjuvant^e: 1.200,00-1.400,00 €	Neoadjuvant^e: 24.239,74-26.933,91 €
		Adjuvant^f: <i>13 Zyklen, 21-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 41.406,88-67.286,18 € 2. Jahr: 0,00-25.879,30 €	Adjuvant^f: <i>13 Zyklen, 21-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 66,40-107,90 € 2. Jahr: 0,00-41,50 €	Adjuvant^f: <i>13 Zyklen, 21-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 800,00-1.300,00 € 2. Jahr: 0,00-500,00 €	Adjuvant^f: <i>13 Zyklen, 21-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 42.273,28-68.694,08 € 2. Jahr: 0,00-26.420,80 €
		oder <i>7 Zyklen, 42-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 41.406,88-72.462,04 € 2. Jahr: 0,00-31.055,16 €	oder <i>7 Zyklen, 42-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 33,20-58,10 € 2. Jahr: 0,00-24,90 €	oder <i>7 Zyklen, 42-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 400,00-700,00 € 2. Jahr: 0,00-300,00 €	oder <i>7 Zyklen, 42-Tage-Zyklus</i> 1. Jahr: 41.840,08-73.220,14 € 2. Jahr: 0,00-31.380,06 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im ersten Jahr)^{f,d}			66.279,82-99.954,05 €
Zusammenfassung Jahrestherapiekosten (Im zweiten Jahr) ^{f,d}			0,00-31.380,06 €		
Zusammenfassung Gesamtkosten			92.933,82-100.154,05 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Da die Ziffern für die Kosten der Infusionstherapie in der neoadjuvanten Phase nur einmal je Behandlungstag berechnungsfähig sind, werden bei Kombinationstherapien nicht für alle Wirkstoffe die Kosten für die Infusion berücksichtigt.</p> <p>b: Die Kosten für die neoadjuvante Therapie beziehen sich in der Untergrenze auf 3 Zyklen Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin als platinbasierte Chemotherapie und in der Obergrenze auf 4 Zyklen Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie.</p> <p>c: In Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen, der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativem Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Gemäß Studienprotokoll der AEGEAN-Studie soll die Operation innerhalb von 40 Tagen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung stattfinden; für die Regenerationsphase wird eine Dauer von 3-10 Wochen empfohlen. Somit entfallen von den insgesamt 1-12 möglichen adjuvanten Gaben 1-11 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr.</p> <p>d: Die Berechnung der Kostenspanne des zbAM und der zVT im ersten und zweiten Behandlungsjahr erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen minimalen und maximalen Therapiedauern. Aus diesem Grund werden teilweise abweichende Kombinationstherapien in der Neoadjuvanz herangezogen (15).</p> <p>e: Die Kosten für die neoadjuvante Therapie beziehen sich in der Untergrenze auf 2 Zyklen Pembrolizumab im 6-wöchentlichen Behandlungsschema in Kombination mit 4 Zyklen Cisplatin und Gemcitabin als platinbasierte Chemotherapie und in der Obergrenze auf 4 Zyklen Pembrolizumab im 3-wöchentlichen Behandlungsschema in Kombination mit 4 Zyklen Cisplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie.</p> <p>f: In Abhängigkeit der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativem Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung kann die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Gemäß EPAR soll die Operation innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Behandlung stattfinden; für die Regenerationsphase wird eine Dauer von 4-12 Wochen empfohlen. Somit entfallen bei 13 adjuvanten Gaben (21-Tage-Zyklus) 8-13 auf das erste Behandlungsjahr und 0-5 auf das Folgejahr und bei 7 adjuvanten Gaben (42-Tage-Zyklus) 4-7 auf das erste Behandlungsjahr und 0-3 auf das Folgejahr.</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 15. Mai 2025</p> <p>Quelle: (15)</p>					

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 2119. Durvalumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9019/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1225.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2025-B-061 - Durvalumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1207/#zweckmaessige-vergleichstherapie>. [Zugriff am: 06.11.2025]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
6. 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) - Zweckmäßige Vergleichstherapie. Stand Juni 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#zweckmaessige-vergleichstherapie>. [Zugriff am: 06.11.2025]
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
8. Astra Zeneca GmbH. Modul 4 A - Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9017/2025_07_25_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]
9. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2025.
10. 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: 06.11.2025]

11. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025.
12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 3A - Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7665/2024_04_19_Modul_3A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]
13. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3ZA - Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8858/2025_06_11_Modul3ZA_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]
14. Astra Zeneca GmbH. Modul 3 A - Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9016/2025_07_25_Modul3A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]
15. AstraZeneca GmbH. Neue Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2025.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf. [Zugriff am: 06.11.2025]

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab - 2025-08-01-D-1225
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)
<p>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).</p> <p>Am 03. November 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Das hier bewertete Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers (pU) AstraZeneca GmbH wurde in der Europäischen Union am 04. April 2025 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen (2): „Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.“</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Durvalumab Stellung.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung von Durvalumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) sowohl eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) als auch ein perioperatives Therapiekonzept bestehend aus einer neoadjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab (3).</p> <p>Position Roche:</p> <p>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 (EFS) erreicht werden (6–9). Damit stellt eine Kombination aus Immuntherapie und Chemotherapie in der Neoadjuvanz im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine adäquate Vergleichstherapie für diese Patienten dar. Gemäß der S3 Leitlinie der AMWF besteht allerdings zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung, welche Patienten von einer adjuvanten Fortführung einer Checkpointinhibitortherapie profitieren und welche nicht (5). Dementsprechend gibt es laut Leitlinien</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bisher keine eindeutige Empfehlung für ein perioperatives gegenüber einem rein neoadjuvanten Konzept und lediglich den folgenden Hinweis: „Im Rahmen der Untersuchung von neuen, zielgerichteten Medikamenten erscheint die präoperative Untersuchung vielversprechend, da hier anhand von prä- und posttherapeutischen Gewebeentnahmen Gewebeprofile und möglicherweise spezifische Gewebemarker detektiert werden könnten.“ (5)</p> <p>Demnach hält Roche die Benennung eines neoadjuvanten und perioperativen Therapiekonzepts als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dem heutigen Stand der Wissenschaft für nachvollziehbar und befürwortet dieses Vorgehen.</p>	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none">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 oder3. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Vinorelbin zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024 <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.</p> <p>Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS ≥ 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von der AkdÄ in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation auch für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen ist, sich in den Studien allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe zeigte.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Expression ≥ 1 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024).</p> <p>Mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung, steht 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 (Beschluss vom 17.10.2024), 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 %).</p> <p>Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Tislelizumab befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025, Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie werden in der Gesamtschau Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie): Vorgangsnummer: 2025-08-01-D-1225. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1207/#nutzenbewertung> [aufgerufen am: 17.11.2025].
2. Astra Zeneca. Imfinzi-based perioperative regimen approved in the EU for resectable non-small cell lung cancer. URL: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/imfinzi-approved-in-eu-for-aegean.html> [aufgerufen am: 17.11.2025].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Durvalumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Projekt: A25-98; IQWiG-Berichte – Nr. 2119]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9019/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1225.pdf [aufgerufen am: 17.11.2025].
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 17.11.2025].
5. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Langversion 4.0 - März 2025]. URL: <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinie/praevention-diagnostik-therapie-und-nachsorge-des-lungenkarzinoms> [aufgerufen am: 17.11.2025].
6. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer: PubMed.
7. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: PubMed.
8. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer: PubMed.
9. 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.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab / Imfinzi
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Der G-BA legt im Anwendungsgebiet von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie „Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie“ zwei alternative Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) <i>oder</i>• neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab <p>MSD-Position:</p> <p>Die vom G-BA definierte zVT im Verfahren von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten + adjuvanten Therapie erscheint im Hinblick auf den spezifischen Zulassungsstatus nicht sachgerecht.</p> <p>Den Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im rein neoadjuvanten Behandlungssetting für Patient:innen mit einer PD-L1 Expression ≥ 1 % stellt MSD nicht in Frage. Bei der Zulassung von Durvalumab basierend auf der Studie AEGEAN</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none">– Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) <i>oder</i>– Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt es sich jedoch abweichend nicht um eine rein neoadjuvante, sondern um einen perioperativen Therapieansatz. Unterschiede in den zugrundeliegenden Studiendesigns sowie der Patientenselektion und damit untersuchten Populationen werden mit der aktuellen zVT-Festlegung nicht abgebildet.</p> <p>Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Anwendungsgebiete sollte sich auch im Rahmen der zVT-Festlegung widerspiegeln. Die in der Studie betrachteten Endpunkte werden zum Studienende unter Berücksichtigung beider Therapiephasen (neoadjuvante Phase gefolgt von Operation und adjuvanter Phase) ausgewertet. Vergleiche einzelner Studienabschnitte mit anderen Studien sind zur Beantwortung der Fragestellung im Sinne der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Aufgrund dessen stellt die rein neoadjuvante Therapie unter Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für das vorliegende perioperative Anwendungsgebiet keine geeignete Vergleichstherapie dar. Perioperative und rein neoadjuvante Studien sollten auf Basis der Unterschiede im Studiendesign nebeneinander betrachtet werden, aber nicht im Vergleich zueinander.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Vinorelbin zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024 <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.</p> <p>Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS ≥ 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von der AkdÄ in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation auch für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen ist, sich in den Studien allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe zeigte.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Expression ≥ 1 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024).</p> <p>Mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung, steht 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 (Beschluss vom 17.10.2024), 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 %).</p> <p>Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Tislelizumab befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025, Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie werden in der Gesamtschau Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

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

Datum	20. November 2025
Stellungnahme zu	<p>Durvalumab / IMFINZI® im Anwendungsgebiet:</p> <p>Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.</p> <p>(Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1225)</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 2119, Dossierbewertung, A25-98, Version 1.0, 27.10.2025</p>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Durvalumab (IMFINZI®) im Anwendungsgebiet (AWG) des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, Stellung zu nehmen.</p> <p>Nivolumab (OPDIVO®) ist seit 15. Mai 2025 für ein nahezu identisches AWG zugelassen („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 ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1)) [1]. Das zugehörige Nutzenbewertungsverfahren ist aktuell laufend (2025-06-15-D-1220, Beschlussfassung Anfang Dezember 2025). Als Zulassungsinhaber von Nivolumab (OPDIVO®) ist BMS unmittelbar von der vorliegenden Nutzenbewertung betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.6 Abs. 6 bis S. II.7 und S II.9 Abs. 1 bis Abs. 2 und S. II.11 Abs. 3 bis Abs. 6	<p>Anmerkung zur Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation:</p> <p>BMS begrüßt die weitestgehend konsistente Vorgehensweise der Zielpopulationsberechnung im Vergleich zu vorangegangenen Bewertungsfahren zum Wirkstoff Nivolumab [2] im nahezu identischen AWG „Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko“.</p> <p>BMS stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer zu, dass im vorliegenden AWG die Entscheidung für eine neoadjuvante/perioperative Therapie der Patient:innen bereits getroffen wurde [3]. Dies stimmt mit den Annahmen des IQWiG überein [4].</p> <p>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.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 13:</i></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegten Patientenzahlen liegen eine Unterschätzung in der Untergrenze und Unsicherheiten in der Obergrenze vor. Dies ist insbesondere durch die Eingrenzung der Untergrenze auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, sowie die Veranschlagung von Anteilswerten in mehreren Schritten, die nicht spezifisch für das NSCLC bzw. für ein resezierbares Stadium erhoben wurden, begründet.</p> <p>Infolgedessen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, für die eine solche Therapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets in Frage gekommen wäre.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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, ECOG PS, Tumorstadium, Resektabilität, Risiken R1/R2-Resektion, Biomarker (EGFR, ALK, PD-L1), Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „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.“ [5] • „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 	<p>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 eine validere Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann. Diese Zahlen wurde analog im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) verwendet.</p> <p>Die Patientenzahlen aus dem Verfahren Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) betragen 3 240 bis 3 680 Patientinnen und Patienten (Gruppe a, PD-L1-Expression ≥ 1 %) und 1 850 bis 2 100 Patientinnen und Patienten (Gruppe b, PD-L1-Expression < 1 %), d.h. insgesamt 5 090 bis 5 780 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation sind in der Zielpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine Spanne von 8,8 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 448 Patientinnen und Patienten) bis 14,2 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 821 Patientinnen und Patienten) und mit ALK-Translokation eine Spanne von 2 % (bezogen auf o.g.</p>

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)
	<p>preference, performance status (PS), comorbidities, biomarkers (EGFR, ALK, PD-L1) and local expertise.“ [6]</p> <p>Eine pauschale Berücksichtigung aller resezierbaren Patient:innen lässt die im vorliegenden AWG vorgesehene Therapieentscheidung, die zugunsten der Therapieoption „perioperative Behandlung“ ausgefallen sein muss, außer Acht und entspricht weder den leitlinienübergreifenden Therapieempfehlungen noch der Versorgungsrealität.</p> <p>Fazit</p> <p>Das vorliegende AWG 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 patientenindividuelle Therapieentscheidung beim resezierbaren NSCLC ist durch eine Vielzahl relevanter klinischer Faktoren geprägt.</p> <p>Das pauschale Ansetzen aller resezierbaren Patient:innen bei der Herleitung der Zielpopulation lässt die im vorliegenden AWG vorgesehene Entscheidung für die Therapieoption „perioperative Behandlung“ unberücksichtigt und wird den</p>	<p>Patientenzahlen: 102 Patientinnen und Patienten) bis 5,1 % (bezogen auf o.g. Patientenzahlen 295 Patientinnen und Patienten). Es verbleiben Restunsicherheiten in diesen Anteilswerten, da diese ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) basieren. Nach Abzug der Summen der Patientinnen und Patienten mit EGFR- und ALK-positivem NSCLC von den im Verfahren D-1059 Pembrolizumab (Beschluss vom 17.10.2024) ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Spanne von 4 540 bis 4 660 Patientinnen und Patienten.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	leitlinienübergreifenden Therapieempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht gerecht.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 17.11.2025.
2. 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 13.11.2025.
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Durvalumab (IMFINZI®). Modul 3A. Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Stand: 25.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9016/2025_07_25_Modul3A_Durvalumab.pdf, aufgerufen am 13.11.2025.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 2119, Durvalumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 27.10.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9019/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1225.pdf, aufgerufen am 13.11.2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/0070L; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 13.11.2025.
6. Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, Bubendorf L, Ruyscher 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

5.5 Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH

Datum	21.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab/ Imfinzi® IQWiG-Bericht – Nr. 2119 Projekt: A25-98 Version: 1.0 Stand: 27.10.2025 Veröffentlichung: 03.11.2025
Stellungnahme von	BeOne Medicines Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeOne Medicines Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V (2025-08-01-D-1225) für das Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)</p> <p>oder</p> <p>neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab</p> <p>Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanter</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanter Behandlung:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monotherapie mit Pembrolizumab, entspricht dem anerkannten Standard.</p> <p>Jedoch sieht BeOne auch weitere zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) als zweckmäßige Optionen für die perioperative Behandlung im aktuellen Anwendungsgebiet an. Nivolumab und Tislelizumab in Kombination mit platinbasierten Chemotherapien in der neoadjuvanten Behandlung und als anschließende Monotherapie in der adjuvanten Behandlung gehören ebenso zu den zVT-Optionen.</p> <p>Ein entscheidender Punkt in der aktuellen zVT Setzung besteht jedoch darin, dass beobachtendes Abwarten nach einer neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab nicht den aktuellen Standards entspricht. Bisher gibt es keine klare Empfehlung bei welchen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) auf die adjuvante Monotherapie mit einem ICI verzichtet werden kann [1, 2]. Ebenso wurde in den mündlichen Anhörungen zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab und Nivolumab von den Fachgesellschaften bestätigt, dass die perioperative Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor den aktuellen Standard in Deutschland darstellt [3, 4]. In Übereinstimmung mit dem aktuellen Standard im vorliegendem AWG wurde in dem laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab als perioperative Therapie beim NSCLC auch nur eine perioperative Therapie mit Pembrolizumab als zVT bestimmt [5]. Ohne die adjuvante Behandlung mit einem ICI fehlt den Patienten eine kontinuierliche immunologische Unterstützung um etwaige, nicht sichtbare Tumorreste postoperativ zu</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bekämpfen. Somit steht den Patienten ein zentraler Baustein des perioperativen Gesamtkonzepts nicht zur Verfügung.</p> <p>Die Ablösung von beobachtendem Abwarten als alleinige adjuvante Option durch eine ganzheitliche perioperative ICI-Therapie stellt sicher, dass die Patienten die bestmögliche Versorgung erhalten und die Behandlung den neuesten medizinischen Erkenntnissen folgt.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>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.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Vinorelbin zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024 <p>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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren (ohne EGFR- und ALK-Alteration) in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2) und einer Empfehlung für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie.</p> <p>Die AkdÄ benennt in ihrer schriftlichen Äußerung bei Wahl eines neoadjuvanten Therapieansatzes eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, die bei positivem PD-L1-Status (TPS \geq 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von der AkdÄ in</p>

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Pembrolizumab in dieser Indikation auch für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen ist, sich in den Studien allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe zeigte.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 01.02.2024).</p> <p>Mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung, steht 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 (Beschluss vom 17.10.2024), 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 %).</p> <p>Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Tislelizumab handelt es sich um weitere neue Behandlungsoptionen im vorliegenden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet, die in der neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Tislelizumab befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Tislelizumab: Zulassung am 21.08.2025, Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Zur Behandlungsoption einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit alleiniger Chemotherapie gehen aus den vorliegenden Leitlinien keine einhelligen Aussagen hervor.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen zur Immunchemotherapie werden in der Gesamtschau Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von</p>

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. (DGHO), D.G.f.H.u.M.O.e.V. *Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC)*. 2025; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). . *S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. 2025; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
3. Bundesausschuss, G. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)-Wortprotokoll*. 2025; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/#stellungennahmen>.
4. Bundesausschuss, G. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)-Wortprotokoll*. 2025; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#stellungennahmen>.
5. Bundesausschuss, G. *Verfahren-Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)*. 2025; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#dossier>.

5.6 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab / Imfinzi®
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. 1.22, Z. 37 bis S. 1.23, Z. 4	<p>Anmerkung: <i>Zusammenfassend ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet, da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, aufgrund des hohen Anteils mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus unklar ist.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG sollte den vorgelegten Bucher-Vergleich akzeptieren und die Schlussfolgerungen entsprechend unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit ableiten, da gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG indirekte Vergleiche akzeptiert werden, wenn ein geeigneter Brückenkomparator vorliegt (1).</p> <p><u>Begründung:</u> Grundlage des indirekten Vergleichs sind die AEGAN-Studie und die KEYNOTE 671-Studie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-11:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: In Ermangelung direkt vergleichender Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der AEGAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed) zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung untersucht.</p> <p>Bei der KEYNOTE 671-Studie handelt es sich um eine RCT, die Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed) zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend Pembrolizumab als Monotherapie untersucht.</p> <p>Obwohl in der KEYNOTE 671-Studie ein Anteil an Patient:innen mit unbekanntem Mutationsstatus vorliegt, besteht keine Evidenz dafür, dass dies einen relevanten Effektmodifikator darstellt, der die Vergleichbarkeit der Behandlungseffekte systematisch verzerren würde. Die resultierende Unsicherheit betrifft primär die Ergebnissicherheit, nicht jedoch die prinzipielle Eignung der Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich. Daher ist ein Bucher-Vergleich methodisch zulässig, sofern ein geeigneter Brücken-</p>	<p>Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkomparator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie und die Studie KEYNOTE 671 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ein.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird wie folgt bewertet:</p> <p><u>Beschreibung der Studie AEGEAN</u></p> <p>Bei der Studie AEGEAN handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit neu</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>komparator vorliegt – was mit Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed der Fall ist.</p> <p>Methodische Limitationen bzw. Unsicherheiten sollten in der Aussagesicherheit abgebildet werden und keinen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens nehmen. Dies spiegelt die Verfahrensordnung wider.</p>	<p>diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC (Stadium IIA bis IIIB (N2)). In der Studie wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II versus Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % versus TPS ≥ 1 %) randomisiert. Die Studie wird seit Dezember 2018 in 183 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Bis April 2021 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, danach erfolgte der Studieneinschluss nur noch für Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Studie AEGEAN für die zulassungskonforme Teilpopulation (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Da zudem in der Studie KEYNOTE 671</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien eingesetzt wurden, schränkt der pharmazeutische Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie AEGEAN die platinbasierte Therapie auf Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) ein (Cisplatin-Teilpopulation). Im Ergebnis umfasst die Teilpopulation im Interventionsarm 100 und im Vergleichsarm 96 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Mai 2024 vor.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 671</u></p> <p>Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie).</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In die Studie wurden insgesamt 797 Erwachsene mit resezierbarem NSCLC (Stadium II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)) eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Tumorstadium (II versus III), PD-L1-Status (TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %), Histologie (platteneithelial versus nicht platteneithelial) und Region (Ostasien versus Rest der Welt) randomisiert. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus im Tumorgewebe war für einen Studieneinschluss nicht vorgeschrieben.</p> <p>Die Studie wird seit April 2018 in 164 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für die Gesamtpopulation inkl. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Juli 2023 vor.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bestehen diesbezüglich relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Für die Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) ist davon auszugehen, dass nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Die fehlenden Angaben betreffen fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie, bei denen solche Alterationen sehr selten sind. Demgegenüber ist für 69 % bzw. 71 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 64 % bzw. 65 % im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 der Status der EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation unbekannt. Bei 4 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 5 % bzw. 2 % im Vergleichsarm wurde eine EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation nachgewiesen.</p> <p>Es ist unklar, ob die bekannten Häufigkeiten von EGFR- und ALK-Alterationen in Deutschland beim NSCLC auf die international durchgeführte Studie KEYNOTE 671 anwendbar sind. Aufgrund des</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>hohen Anteils an eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status lässt sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit diesen Alterationen in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 nicht abschätzen. So werden beispielsweise EGFR-Mutationsraten bei asiatischen Patientinnen und Patienten, die einen Anteil von 31 % in der Studie KEYNOTE 671 ausmachen, von 28 % bis zu 73 % berichtet. Daher ist eine relevante Diskrepanz zur Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) nicht auszuschließen, da in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Potenzielle Unterschiede in den entsprechenden Anteilen zwischen den Studien sind insofern von Bedeutung, da z. B. die im Vergleich zur ALK-Translokation häufiger auftretende EGFR-Mutation zumindest beim fortgeschrittenen NSCLC in Metaanalysen als Effektmodifikator bei Checkpoint-Inhibitoren beschrieben wird.</p> <p>Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten darauf hingewiesen, dass sich die beiden vorgelegten Studien in Bezug auf den Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unterscheiden. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise zu einer Verzerrung zugunsten von Durvalumab führen. Weiterhin erläuterten die klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung, dass Patientinnen und Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation oder ALK-</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Translokation diagnostiziert wurde, eine geringere Ansprechrate auf Durvalumab zeigen könnten.</p> <p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bzw. der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulation verbleiben relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie ist daher nicht belegt.</p>

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 [Abgerufen am: 06.11.2025]

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab ist unter anderem zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab fest.</p> <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft. Ein Zusatznutzen wurde vom pharmazeutischen Unternehmen nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab – Imfinzi® (2025-08-01-D-1225)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 <i>55216 Ingelheim am Rhein</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03. November 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Durvalumab im folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1)</p> <p>(Europäische Kommission, 2025)</p> <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025).</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms.</p> <p>Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA zu Durvalumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Nutzenbewertung des G-BA zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2025, July 11). Durvalumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved November 21, 2025, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2025, July 11). Durvalumab (NSCLC). Retrieved November 21, 2025, from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_de.pdf

5.9 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Durvalumab 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)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Durvalumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Durvalumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <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>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Pembrolicumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Basis der frühen Nutzenbewertung ist AEGEAN, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Durvalumab neoadjuvant/adjuvant in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie versus Chemotherapie + Placebo. Die postoperative Therapie mit Durvalumab erfolgte bis zu 12 Zyklen. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Pembrolicumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Pembrolicumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers basiert im Wesentlichen auf einem indirekten Vergleich der Zulassungsstudie AEGEAN zu Durvalumab mit der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 zu Pembrolizumab. • Im indirekten Vergleich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Durvalumab und Pembrolizumab in Bezug auf, ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. • Die Bewertung des klinischen Nutzens der drei zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren auf der Basis der jeweiligen Zulassungsstudie ergibt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale folgende Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Durvalumab A ○ Nivolumab A ○ Pembrolizumab A <p>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. Die Ergebnisse sind ähnlich. Die Zulassungsstudien unterschieden sich etwas in den Einschlusskriterien. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.</p> <p>Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1, 2].</p>																	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Aktuell ändern sich die Konzepte beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko durch Integration perioperativer, systemischer Therapie. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Jetzt wird die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen.</p> <p>Zugelassen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durvalumab [3] - Nivolumab [4, 5] - Pembrolizumab [6] <p>Ergebnisse der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Perioperative Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1313 315 1359">Studie</th> <th data-bbox="315 1313 506 1359">Pat.</th> <th data-bbox="506 1313 667 1359">Kontrolle</th> <th data-bbox="667 1313 875 1359">Neue Therapie</th> <th data-bbox="875 1313 949 1359">N¹</th> <th data-bbox="949 1313 1104 1359">pCR³</th> <th data-bbox="1104 1313 1263 1359">EFÜ³</th> <th data-bbox="1263 1313 1391 1359">ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8" style="height: 20px;"> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ³	EFÜ ³	ÜL ⁵									
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ³	EFÜ ³	ÜL ⁵										

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
					(HR ⁴)	(HR ⁴)	(HR ⁴)
AEGEAN [3]	NSCLC, Stadien IIA – IIIB	Placebo	Durvalumab	802	4,3 vs 17,2 ⁶	0,62 ⁷ p = 0,04	0,67 ⁷ p = 0,1283
KEYNOTE 671 [6]	NSCLC, Stadien IIA – IIIB	Placebo	Pembrolizumab	797	4,0 vs 18,1 ⁶	0,59 ⁷ p <0,001	0,72 p = 0,011
CA209-77T [4, 5]	NSCLC, Stadien IIA – IIIB alle	Placebo	Nivolumab	461	4,7 vs 25,3	0,61 ⁷ p <0,001	0,85 (0,58-1-25)
				256		0,53 (0,36-0,76)	
				186		0,79 (0,52-1,21)	

¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben: srate nach 30 Monaten, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktuellen Therapiestandard.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab (Monotherapie) zur adjuvanten Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 %) <p><i>oder</i></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		<p>– Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab</p>				
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie AEGEAN, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen:</p> <table border="0" data-bbox="380 917 627 1005"> <tr> <td>Stadium II</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>74%</td> </tr> </table> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	Stadium II	26%	Stadium III	74%	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 9:</i></p> <p><u>Beschreibung der Studie AEGEAN</u></p> <p>Bei der Studie AEGEAN handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC (Stadium IIA bis IIIB (N2)). In der Studie wurden die</p>
Stadium II	26%					
Stadium III	74%					

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II versus Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % versus TPS ≥ 1 %) randomisiert. Die Studie wird seit Dezember 2018 in 183 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Bis April 2021 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, danach erfolgte der Studieneinschluss nur noch für Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Studie AEGEAN für die zulassungskonforme Teilpopulation (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Da zudem in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien eingesetzt wurden, schränkt der pharmazeutische Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie AEGEAN die platinbasierte Therapie auf Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-platteneithelialer bzw. platteneithelialer Histologie) ein (Cisplatin-Teilpopulation). Im Ergebnis umfasst die Teilpopulation im Interventionsarm 100 und im Vergleichsarm 96 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Mai 2024 vor.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor.</p> <table border="0" data-bbox="286 842 1198 981"> <tr> <td data-bbox="286 842 560 869">ESMO-MCBS v1.1</td> <td data-bbox="560 842 1097 869">Pembrolizumab NSCLC perioperativ</td> <td data-bbox="1097 842 1198 869">A [7]</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="560 890 1097 917">Nivolumab NSCLC perioperativ</td> <td data-bbox="1097 890 1198 917">A [8]</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="560 949 1097 976">Durvalumab NSCLC perioperativ</td> <td data-bbox="1097 949 1198 976">A [9]</td> </tr> </table>	ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab NSCLC perioperativ	A [7]		Nivolumab NSCLC perioperativ	A [8]		Durvalumab NSCLC perioperativ	A [9]	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: In Ermangelung direkt vergleichender Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer für den</p>
ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab NSCLC perioperativ	A [7]									
	Nivolumab NSCLC perioperativ	A [8]									
	Durvalumab NSCLC perioperativ	A [9]									

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkomparator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie und die Studie KEYNOTE 671 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ein.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Durvalumab wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 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, S. 6-7:</i></p> <p>[...]</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Oktober 2025</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die perioperative Gabe von Durvalumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie führte gegenüber einer alleinigen, neoadjuvanten Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen und zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, nicht zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der pU basiert das Dossier im Wesentlichen auf den indirekten adjustierten Vergleich (nach Bucher) gegenüber der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>Die Patientenpopulation in den beiden Studien ist ähnlich, aber nicht vollständig identisch. Die Ähnlichkeit lässt sich gut an der Stadienverteilung erkennen. Ein Unterschied ist der Ausschluss von Pat. mit ALK-Translokation und sensibilisierenden EGFR-Mutation in AEGEAN. Aufgrund der möglicherweise geringen Sensibilität des EGFRmut NSCLC gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren kann hier ein Bias zugunsten von Durvalumab entstehen.</p> <p>Eine Besonderheit des Verfahrens zu Nivolumab besteht in den unterschiedlichen Ergebnissen bei PD-L1-positiven und -negativen Karzinomen. Diese hatten Einfluss auf die Zulassungsindikation.</p> <p><u>Therapie im Progress</u></p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-11:</i></p> <p>Begründung:</p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf dem Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkomparator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed). Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AEGEAN auf der Seite von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie und die Studie KEYNOTE 671 auf</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtüberlebenszeit wurde nur in der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab signifikant verlängert. Die Therapie im Progress hat einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Entsprechend werden Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit potenziell geringer in Staaten mit breitem und frühem Zugang zu wirksamen Arzneimitteln in der Rezidivsituation.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im indirekten Vergleich sind die Nebenwirkungsraten vergleichbar, auch die Therapieabbruchraten.</p> <p>Die Ergebnisse von KEYNOTE-617 unterstützen die Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Richtung der Integration einer perioperativen Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p>	<p>der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ein.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird wie folgt bewertet:</p> <p><u>Beschreibung der Studie AEGEAN</u></p> <p>Bei der Studie AEGEAN handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Untersucht wurden Erwachsene mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(Stadium IIA bis IIIB (N2)). In der Studie wurden die Studienteilnehmenden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II versus Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % versus TPS ≥ 1 %) randomisiert. Die Studie wird seit Dezember 2018 in 183 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Bis April 2021 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, danach erfolgte der Studieneinschluss nur noch für Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Patientenrelevante sekundäre</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkte sind Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der Studie AEGEAN für die zulassungskonforme Teilpopulation (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation vorgelegt. Da zudem in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich Cisplatin-basierte Chemotherapien eingesetzt wurden, schränkt der pharmazeutische Unternehmer für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie AEGEAN die platinbasierte Therapie auf Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) ein (Cisplatin-Teilpopulation). Im Ergebnis umfasst die Teilpopulation im Interventionsarm 100 und im Vergleichsarm 96 Patientinnen und Patienten.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Mai 2024 vor.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 671</u></p> <p>Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (Interventionsarm) mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo nach Operation (Vergleichsarm) verglichen wurde. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie).</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 797 Erwachsene mit resezierbarem NSCLC (Stadium II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)) eingeschlossen, 397 Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach den Merkmalen Tumorstadium (II versus III), PD-L1-Status (TPS < 50 % versus TPS ≥ 50 %), Histologie (platteneithelial versus nicht platteneithelial) und Region (Ostasien versus Rest der Welt) randomisiert. Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus im Tumorgewebe war für einen Studieneinschluss nicht vorgeschrieben.</p> <p>Die Studie wird seit April 2018 in 164 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, weltweit durchgeführt. Primäre Endpunkte der Studie sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse für die Gesamtpopulation inkl. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegt. Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Datenschnitt vom 10. Juli 2023 vor.</p> <p><u>Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher</u></p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Zwischen den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bestehen diesbezüglich relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Für die Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) ist davon auszugehen, dass nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Die fehlenden Angaben betreffen fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie, bei denen solche Alterationen sehr selten sind. Demgegenüber ist für 69 % bzw. 71 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und 64 % bzw. 65 % im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 der Status der EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation unbekannt. Bei 4 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 5 % bzw. 2 % im Vergleichsarm wurde eine EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation nachgewiesen.</p> <p>Es ist unklar, ob die bekannten Häufigkeiten von EGFR- und ALK-Alterationen in Deutschland beim NSCLC auf die international durchgeführte Studie KEYNOTE 671 anwendbar sind. Aufgrund des hohen Anteils an eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Status lässt sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit diesen Alterationen in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 nicht abschätzen. So werden beispielsweise EGFR-Mutationsraten bei asiatischen Patientinnen und Patienten, die einen Anteil von 31 % in der Studie KEYNOTE 671 ausmachen, von 28 %</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bis zu 73 % berichtet ¹ . Daher ist eine relevante Diskrepanz zur Studie AEGEAN (Cisplatin-Teilpopulation) nicht auszuschließen, da in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie nahezu keine Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurden. Potenzielle Unterschiede in den entsprechenden Anteilen zwischen den Studien sind insofern von Bedeutung, da z. B. die im Vergleich zur ALK-Translokation häufiger auftretende EGFR-Mutation zumindest beim fortgeschrittenen NSCLC in Metaanalysen als Effektmodifikator bei Checkpoint-Inhibitoren beschrieben wird ^{2,3} .

¹ Melosky B, Kambartel K, Hantschel M et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Mol Diagn Ther 2022; 26(1): 7-18. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00563-1>.

² Khan M, Lin J, Liao G et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2018; 97(33): e11936. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011936>.

³ Wang S, Hao J, Wang H et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. Oncoimmunology 2018; 7(8): e1457600. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1457600>.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten darauf hingewiesen, dass sich die beiden vorgelegten Studien in Bezug auf den Ausschluss von Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unterscheiden. Diese Diskrepanz könnte möglicherweise zu einer Verzerrung zugunsten von Durvalumab führen. Weiterhin erläuterten die klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung, dass Patientinnen und Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation diagnostiziert wurde, eine geringere Ansprechrate auf Durvalumab zeigen könnten.</p> <p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 bzw. der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Patientenpopulation verbleiben relevante Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargelegten Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches zeigen keine</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Somit liegen auch keine Effektunterschiede vor, die in einer Gesamtbetrachtung mit den gegebenen Unsicherheiten des adjustierten indirekten Vergleichs abgewogen werden könnten.</p> <p>Im Ergebnis wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer leitet selbst keinen Zusatznutzen aus diesen Ergebnissen ab.</p> <p>Somit liegen in der Gesamtschau keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie ist daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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](#)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Durvalumab (D-1225)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Dezember 2025

von 10:45 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr PD Dr. Schmidt-Bindert

Frau Fimm

Herr Dr. Ebsen

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Dr. Schwaderer

Frau Dr. Steigele

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

Frau Dr. Mall

Frau Dr. Luisoni

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

Frau Dr. Dauber

Herr Reimann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Herr Dr. Rakebrandt

Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Buchholz

Frau Glas

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

Frau Dr. Hindersin

Frau Schepers

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zum zweiten Mal willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren fort mit der zweiten Anhörung zu Durvalumab, jetzt NSCLC, neoadjuvante Behandlung, gefolgt von adjuvanter Behandlung. Das ist ein neues Anwendungsgebiet.

Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, als Fachgesellschaften von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weitere pharmazeutische Unternehmer von MSD Sharp & Dohme, BeOne Medicines Germany, Roche Pharma, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Boehringer Ingelheim sowie als Verbände vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss auch hier wegen des Wortprotokolls die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmidt-Bindert, Frau Fimm und Herr Dr. Ebsen, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für Roche Pharma Herr Dr. Schwaderer und Frau Dr. Steigele, für MSD Sharp & Dohme Frau Mall und Frau Dr. Luisoni – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Herr Reimann, für BeOne Medicines Germany Herr Dr. Rakebrandt und Frau Bauer, für Amgen Frau Dr. Buchholz und Frau Glas, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Hindersin und Frau Schepers – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst wieder Ihnen, Frau Specht, das Wort, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank. An alle, die neu dazugestoßen sind, auch einen Guten Morgen! Da das Team an unserer Seite leicht verändert ist, stelle ich es gerne noch einmal vor: Wie gehabt sind Herr PD Dr. Schmid-Bindert und Frau Fimm aus dem Bereich Medizin und Herr Dr. Ebsen und ich aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca. Ich werde im Folgenden wieder auf drei Punkte eingehen, einmal kurz das Anwendungsgebiet beschreiben, weil es sich sehr von dem unterscheidet, was wir eben besprochen haben. Ich werde kurz die zugrunde liegende Zulassungsstudie AEGEAN beschreiben und auf die relevante zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet und die daraus resultierende Evidenzlage eingehen.

Erst einmal zum Setting allgemein: In dieser Anhörung sprechen wir über die perioperative Behandlung mit Durvalumab beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, bei Patienten und Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Die Therapie des NSCLC, wie schon häufig hier im Gremium besprochen, erfolgt stadienabhängig und unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lungenfunktion und Komorbiditäten der Patienten und Patientinnen.

Die individuelle Prognose ist dabei insbesondere vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig, wobei etwa die Hälfte der NSCLC-Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium, also Stadium IV, diagnostiziert wird. In den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien I bis III erfolgt die Therapie mit kurativem Anspruch. Trotz dieses kurativen Anspruchs findet sich dennoch ein hoher Teil an Patientinnen und Patienten, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden. Dabei ist das Risiko eines Rezidivs innerhalb der ersten drei Jahre besonders hoch. Durch die Hinzunahme der Hämotherapie als begleitende Therapie zu einer

Operation konnte die Fünfjahresüberlebensrate jedoch nur geringfügig um etwa 5 Prozent verbessert werden.

Aussicht auf eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei dem frühen NSCLC bot die Hinzunahme von Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel hier mit Durvalumab. Das hier relevante Regime in der perioperativen Therapiesituation umfasst Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Neoadjuvanz, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie in der Adjuvanz.

Ich möchte an dieser Stelle gerne etwas zum Wirkprinzip sagen: Die perioperative Gabe zielt darauf ab, bereits präoperativ das Tumorstadium einzuschränken, die Ausbreitung von Mikrometastasen frühzeitig zu unterbinden und eine verstärkte Immunantwort gegen den Tumor zu induzieren. Durch die postoperative Fortführung der Immuncheckpoint-Blockade soll das Wiederauftreten der Erkrankung unterbunden und eine mögliche residuale mikroskopische Tumormasse reduziert und damit die Chance auf Heilung nach erfolgreicher Operation aufrechterhalten werden.

Ich möchte nun auf die zulassungsrelevante Studie und ihre Ergebnisse eingehen: Die zulassungsbegründende Studie war hier AEGEAN, eine globale doppelblinde Phase-III-Studie, die die perioperative Therapie mit Durvalumab gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Placebo in der Adjuvanz untersucht hat. In der AEGEAN-Studie selbst zeigte die perioperative Therapie mit Durvalumab eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hier um eine Risikoreduktion des EFS um 31 Prozent. Die zusätzliche präoperative Gabe von Durvalumab zur Chemotherapie hatte hierbei keinen negativen Einfluss auf die Durchführbarkeit und die Ergebnisse der Operation.

Bezüglich der Safety belegen die Daten, dass Durvalumab auch in diesem Anwendungsgebiet generell gut verträglich ist. Dies wurde auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt, die ebenfalls keinen Unterschied zur reinen Chemotherapie aufwies.

Nun komme ich zu meinem letzten Punkt, zu dem relevanten Aspekt der Nutzenbewertung, und möchte hier vor allem auf die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen. Wie wir im Dossier dargelegt haben, wird die Entscheidung für eine perioperative Therapie, also neoadjuvant und adjuvant, bereits vor Therapiebeginn im Tumorboard getroffen. Dabei ist es wichtig, dass es keinen prädiktiven Marker gibt, der den Bedarf einer adjuvanten Fortführung der Immunonkologika bereits vor der Operation erkennen lässt. So beschreibt es im Übrigen auch die deutsche S3-Leitlinie. Insofern ist die perioperative Behandlung inzwischen ein eigenständiges Therapiekonzept, das gesondert bei der Krebstherapie betrachtet wird.

Pembrolizumab in der perioperativen Behandlung kommt hier ohne Einschränkung für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet infrage. Wir haben nun im G-BA-Beschluss vom 4. Dezember gesehen, dass auch im Verfahren zu Nivolumab, das ebenfalls in der perioperativen Anwendung bewertet wurde, Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgestellt wurde. Dieser Festsetzung folgen auch wir, weil es aus medizinischer Sicht der zutreffende Vergleich ist.

Weiterhin sind die Vorgaben zur Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Danach ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Damit kommt im vorliegenden Verfahren aus unserer Sicht einzig Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

In diesem Kontext kurz zur Evidenzlage: Da keine direktvergleichende Studie zwischen Durvalumab und Pembrolizumab existiert, haben wir zur Einordnung einen indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Durvalumab und Pembrolizumab über den Brückenkompator Placebo plus platinbasierte Chemotherapie im Dossier durchgeführt und

vorgelegt. Unter Anerkennung der vom IQWiG benannten Unsicherheiten in Bezug auf die EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen in der KEYNOTE-671-Studie stellt dieser Vergleich die bestverfügbare Evidenz dar, um einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu adressieren.

Diese von uns vorgelegten indirekten Analysen zeigen numerische Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit von Durvalumab, die jedoch nicht statistisch signifikant sind, sodass letztlich gegenüber der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab auch von uns formal kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

Ich möchte zum Schluss noch einmal hervorheben: In der Gesamtschau wird den Patientinnen und Patienten in der kurativen Behandlungssituation mit Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeit eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung ermöglicht. Durvalumab ist hierbei die einzige Therapieoption, die im resezierbaren, nicht resezierbaren und fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC sowie auch SCLC zugelassen ist und somit inzwischen ein besonders breites Indikationsspektrum im Lungenkarzinom aufweist. – An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. Sie haben den indirekten Vergleich und die vom IQWiG adressierten Probleme aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit unbekanntem EGFR- oder ALK-Status der Studie KEYNOTE 671 angesprochen, die für den vorgelegten, adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet ist. Jetzt die Frage an die Kliniker: Sie haben im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen darauf hingewiesen, dass ein Unterschied zwischen den Studien vorliegt. Vor diesem Hintergrund wäre für uns interessant, wenn Sie ausführen könnten, welchen Einfluss aus Ihrer Sicht der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR- bzw. ALK-Status auf den Vergleich haben kann. Frau Specht hat gerade gesagt, dass sie daraus keine Vergleichbarkeit ableitbar sieht. Aber das hätten wir gerne auch aus Ihrer Sicht noch einmal erläutert. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal grundsätzlich zum Thema Komparator: Wir machen in unseren Stellungnahmen immer deutlich, was der ganz aktuelle Stand ist. Das ist etwas anderes als das, was formal mit entsprechenden Vorlaufzeiten notwendig ist. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme dieses Mal hinausgewagt und die ESMO-Bewertung für alle drei zugelassenen Antikörper-Immuncheckpoint-Inhibitoren aufgeführt. Dabei kommt in den jeweiligen Auswertungen der Studien, was den klinischen Vergleich zum jeweiligen Komparator angeht, immer die Note A heraus, also die relativ höchste Bewertung, die beim kurativen Potenzial möglich ist. Das ist nicht der indirekte Vergleich, den Sie gemacht haben, sondern das ist das, wovon wir als Kliniker ausgehen. Das heißt, im Moment sehen wir eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Wenn man sich die Daten im Einzelnen anschaut, wenn Sie sehen, wie in den jeweiligen Studien beim ereignisfreien Überleben die Daten für die jeweiligen Arzneimittel aussehen, dann sind die sehr vergleichbar, auch was die absoluten Zahlen angeht, nicht nur die relativen Unterschiede.

Grundsätzlich sehen wir einen Punkt bezüglich der EGFR- und ALK-Expression, insbesondere was EGFR angeht, weil der Eindruck besteht, dass Patienten mit diesen Mutationen schlechter auf Immuntherapie ansprechen und dass der relative Gewinn, gerade im metastasierten Stadium, geringer ist. Trotzdem bleibt es dabei, dass wir maximal 12 bis 15 Prozent unserer Patienten mit diesen Aberrationen sehen. Das heißt, der relativ viel größere Teil, auch bei Nichtbestimmung, ist vermutlich ohne diese Mutationen.

Mit diesen Schwächen in der Analyse haben wir uns entschieden zu sagen, wir sehen im Moment keinen Unterschied. Wenn Sie es direkt hören wollen, auch für das Protokoll:

Selbstverständlich richten wir uns bei gleicher Wirksamkeit nach dem Gebot der Wirtschaftlichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Das beruhigt mich und die Versichertengemeinschaft insgesamt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Der Anteil der EGFR und ALK ist vermutlich nicht mehr als 10, 12 Prozent. Das betrifft die Adenokarzinome. Wir sehen auch, dass die Plattenepithelkarzinome in den neoadjuvanten Studien häufiger sind als in der metastasierten Situation. Insofern ist es ein kleiner Anteil von maximal 5 oder 6 Prozent der Patienten auf alle gerechnet. Insofern, glaube ich, ist die Unsicherheit, die dadurch hervorgerufen wird, in Anbetracht der Anzahl der Patienten eher als gering einzuschätzen.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das Meiste ist gesagt worden. Ich will nur sagen: Es ist so, dass wir gerne die Patienten mit EGFR und ALK aus so einer Behandlung herausnehmen würden. Das liegt aber lokal daran, wie schnell über die interventionelle Pneumologie und über die Pathologie die nNGM-Daten zur Verfügung gestellt werden. Das kann beim individuellen Patienten etwas unterschiedlich sein. Aber wie gesagt, unser Ziel ist es, möglichst bei vielen Patienten mit Nachweis des Status von EGFR und ALK die Entscheidung zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Wer hat Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wörmann hat gesagt, dass 12 bis 15 Prozent die EGFR-Mutationen haben. Herr Griesinger hat danach gesagt, EGFR und ALK. Könnten Sie ausführen, wie viele die ALK-Translokationspersonen ungefähr sind?

Ich habe noch eine weitere Frage: Wenn Sie Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben, würden Sie die zielgerichtete Therapie einsetzen und die über den Immuncheckpoint bevorzugen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Herr Wörmann und Herr Griesinger haben sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erklärung: Die Zahlen, die ich eben nannte, kamen aus der metastasierten Situation, weil ich dort den Vergleich bezüglich der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren abgeleitet habe. Wir können es nur dort am besten erheben, ob die gut ansprechen. Diese Diskussion, die ich eben hatte, dass möglicherweise bei diesen Aberrationen Immuncheckpoint-Inhibitoren keine zusätzliche Wirksamkeit haben, kommen aus dieser Gruppe von Patienten und nicht aus der zum Beispiel adjuvanten Situation, wo wir eine andere Situation haben. Da passen die Daten von Herrn Griesinger, der soeben sagte, weil das Kollektiv dann kleiner ist, ist es eine andere Gruppe von Patienten. Ich glaube, bei ALK liegen wir bei 2 bis 3 Prozent nach CRISP? Das sind die Zahlen, die wir jetzt zusammen haben.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau. 2 bis 3 Prozent in der metastasierten Situation. Wir wissen nicht genau, ob das wirklich auch in der nicht-metastasierten Situation ähnlich ist. Nach meinem Empfinden ist es immer ein wenig niedriger, aber es gibt auch Daten, die sagen, die Inzidenz ist gleich. Aber wenn Sie es auf die Adenokarzinome berechnen, kommen Sie, wenn Sie die 12 Prozent rechnen, auf 6 Prozent EGF und dann noch 3 Prozent ALK. Dann sind Sie bei 6 oder 7 Prozent für die Adenokarzinome. Beim Plattenepithelkarzinom ist eine EGF-Rezeptoralteration extrem selten. Das sind sicherlich unter 2 Prozent. Für ALK ist es noch viel niedriger.

Was die Behandlung angeht: Ja, wir würden einen EGF-mutierten oder einen ALK-translokierten Patienten nicht mit Checkpoint-Inhibitoren behandeln. Die würden wir aus

dieser Therapie herausnehmen und momentan adjuvant mit entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitoren nach der ADAURA-Studie und nach der ALINA-Studie behandeln.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kurz zur Ergänzung: Man würde mit Recht fragen, wenn die Patienten EGFR-mutiert sind oder eine ALK- Translokation haben, haben die zwar keinen Benefit, aber man könnte es im Prinzip machen, weil es auch in den Studien zum Teil gemacht worden ist. Das sehen wir, wenn wir an den individuellen Patienten denken, etwas anders. Erstens ist es so, dass wenn die Patienten, die eine EGFR- oder ALK-Translokation haben, mit einer Substanz behandelt werden, die ihnen eigentlich keinen Benefit bringt, nämlich mit einem Checkpoint-Inhibitor, dann haben die eher ein Risiko, dass die vielleicht eine Nebenwirkung bekommen und die Therapie möglicherweise unterbrochen oder abgebrochen werden muss oder möglicherweise perioperative Probleme entstehen. Das heißt, wir würden die eher einem Risiko aussetzen.

Ziel sollte es sein, wenn es irgendwie geht, solche Patienten aus der Entscheidungsfindung herauszubekommen. Es wäre unser persönliches Ziel, dass wir eine individuelle Entscheidung treffen können, dass die Patienten nicht unbedingt eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie brauchen.

Wie wir gehört haben, würden wir eher den Tyrosinkinaseinhibitor oder Kinaseinhibitor nehmen. Auch da ist es so, dass wenn man zum Beispiel Osimertinib geben würde und man vorher schon den Checkpoint-Inhibitor gegeben hat, dass möglicherweise toxische Interaktionen auftreten können. Das wäre ein weiteres Argument, dahin zu kommen, dass wir möglichst für alle Patienten relativ frühzeitig wissen, ob sie eine EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Broicher: Das ist beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte nur kurz hinzufügen: Die Wichtigkeit der Testung in den frühen Stadien wird durch die Leitlinienempfehlungen unterstrichen, dass wir auf EGF und ALK und PD-L1 als Mindestmaß testen. Im integrierten Versorgungsvertrag bei nNGM sind jetzt auch umfassende Testungen enthalten. Es ist klarer Standard, auch diese Patienten zu testen und sie damit möglichst in dem hervorragenden deutschen Gesundheitssystem, das wir immer noch haben, vor Beginn der neoadjuvanten Therapie identifiziert zu haben, wenn sie eine Treibermutation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Noch einmal die Frage an Herrn Broicher: Ist sie beantwortet?

Herr Broicher: Ja, sie ist beantwortet. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Specht, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort für ein kurzes Zwischenfazit, bevor wir zur dritten Anhörung übergehen. Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben der Diskussion nicht mehr viel hinzuzufügen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Damit können wir diese Anhörung beenden. Jetzt verlassen uns einige, weil wir zur Blase übergehen. Denjenigen, die jetzt weggehen, herzlichen Dank und eine schöne Adventszeit. Frohe Weihnachten, und nächstes Jahr sehen wir uns wieder. Alles Gute und bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:09 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: 2025-B-061 Durvalumab

Stand: Mai 2025

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

Durvalumab

[zur neoadjuvanten gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel zur adjuvanten Behandlung des NSCLCs mit ALK- oder EGFR-Mutation wurden nicht berücksichtigt.
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie - Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <p><u>Neoadjuvante Behandlung:</u> Pembrolizumab: Beschluss vom 17.10.2024 (neoadjuvant gefolgt von adjuvant) Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024 (neoadjuvant)</p> <p><u>adjuvante Behandlung:</u> Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 Pembrolizumab: Beschluss vom 17.10.2024</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) Imfinzi in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.
Zytostatika	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: – als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie [...]
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> Opdivo ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. 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.
--------------------------------------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-061 (Beratung nach § 35a SGB V)

Durvalumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

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

TNM Tumor, Nodes, Metastases
WHO World Health Organization

1 Indikation

Als neoadjuvante Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 21.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2830 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 am 11.04.2025 eine aktualisierte Leitlinie vom Leitlinienprogramm Onkologie identifiziert und ergänzt. Basierend darauf, wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Banna, G. L. et al., 2024 [2].

Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

To assess the pooled benefit of ICI-chemotherapy in 2-year EFS and pCR among patients with NSCLC and examine the impact of clinical, pathologic, and treatment-related factors.

Methodik

Population:

- patients at least 18 years of age with previously untreated, pathologically confirmed NSCLC staged IB to IIIB whose disease was deemed resectable and of any PD-L1 status

Intervention:

- neoadjuvant ICI-chemotherapy with or without adjuvant ICIs in

Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy alone with or without placebo or observation

Endpunkte:

- EFS and pCR

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews through November 1, 2023, and in oncology conference proceedings from January 1, 2008, to November 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias RoB 2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs included 3387 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Anmerkung: Studien zu den zugelassenen Wirkstoffen sind gelb markiert.

Table. Main Characteristics of Included Neoadjuvant ICI-Chemotherapy Randomized Clinical Trials and Outcomes of Interest

Source (phase)	Treatment (No. of cycles)		Primary end point	Patients, No.		2-y EFS (95% CI)		P value	pCR rate (95% CI)		P value	Surgery, exp vs control, %
	Control	Exp		Control	Exp	Control	Exp		Control	Exp		
Forde et al. ¹³ 2022; CheckMate 816 (3)	PBC (3), surgery	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery	EFS and pCR	179	179	45.3 (NR)	63.8 (NR)	<.001	2.2 (0.6-5.6)	24.0 (18.0-31.0)	<.001	83.2 vs 75.4
Heymach et al. ²¹ 2023; AEGEAN (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Durvalumab, 1500 mg, plus PBC (4), surgery, and durvalumab (12)	EFS by BICR; pCR	374	366	52.4 (45.4-59.0)	63.3 (56.1-69.6)	<.001	4.3 (2.5-6.9)	17.2 (13.5-21.5)	<.001	77.6 vs 76.7
Lei et al. ²² 2023; TD-FOREKNOW (2)	Platinum based chemotherapy with nab-paclitaxel (3), surgery	Camrelizumab, 200 mg, every 3 wk for 3 cycles plus PBC plus nab-paclitaxel (3), surgery	pCR	45	43	67.6 (48.0-81.2)	76.9 (56.3-88.7)	NA	8.9 (2.5-21.2)	32.6 (19.1-48.5)	<.001	93.0 vs 93.3
Zhang et al. ¹⁵ 2021; Neolorch (3)	Placebo plus PBC (3), surgery, placebo plus PBC (1), and then placebo (13)	Toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (3), surgery, toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (1), and toripalimab, 240 mg (13)	EFS in stage III by investigators; mPR evaluated by BIPR in stage III	202	202	38.7 (NR)	64.7 (NR)	<.001	1 (0.1-3.5)	28.2 (22.1-35.0)	<.001	82.2 vs 73.3
Provensio et al. ²³ 2023; NADIM II (2)	PBC (3), surgery, and observation	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery, and nivolumab, 480 mg (6)	pCR	29	57	40.9 (26.2-63.6)	67.2 (55.8-81.0)	NA	7 (1-23)	37 (24-51)	.02	93.0 vs 69.0
Wakelee et al. ¹⁴ 2023; KEYNOTE-671 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (13)	Pembrolizumab, 200 mg, plus PBC (4), surgery, and pembrolizumab, 200 mg (13)	EFS and OS	400	397	40.6 (34.8-46.3)	62.4 (56.8-67.5)	<.001	4 (2.3-6.4)	18.1 (14.5-22.3)	<.001	82.1 vs 79.4
Cascone et al. ¹⁶ 2023; CheckMate 771 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (4), surgery, and nivolumab, 480 mg (12)	EFS by BICR	232	229	50.0 (NR)	70.0 (NR)	<.001	4.7 (2.4-8.3)	25.3 (19.8-31.5)	NR	78.0 vs 77.0
Yue et al. ²⁴ 2023; RATIONALE-315 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (8)	Tislelizumab, 200 mg, plus PBC (3), surgery, and tislelizumab, 400 mg (8)	mPR by BIPR and EFS by BICR	227	226	NR	NR	NA	5.7 (NR)	40.7 (NR)	<.001	84.1 vs 76.2

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; BIPR, blinded independent central pathology review; EFS, event-free survival; Exp, experimental; ICI, immune checkpoint inhibitor; mPR, major pathologic response;

NA, not applicable; NR, not reported; OS, overall survival; PBC, platinum-based chemotherapy; pCR, pathologic complete response.

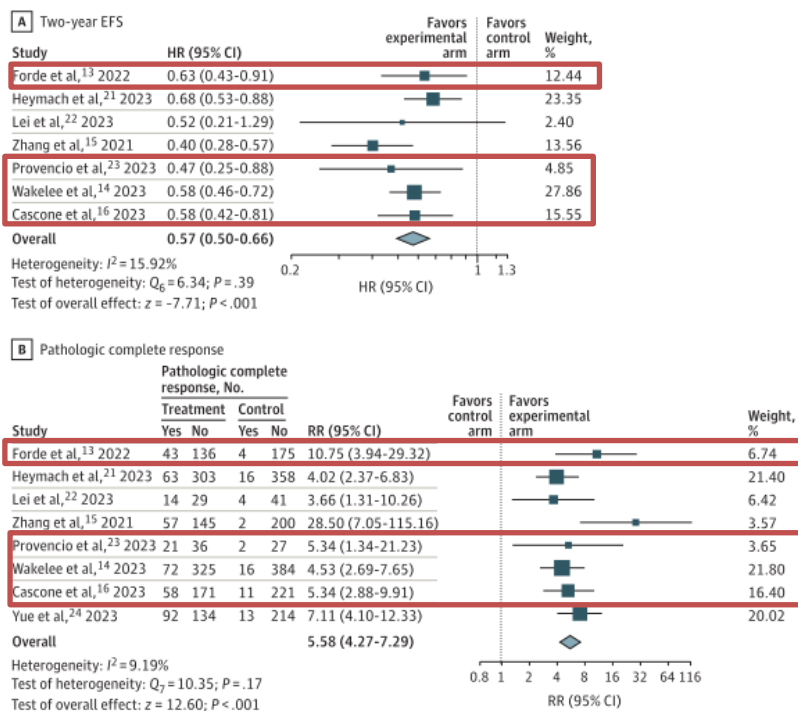
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

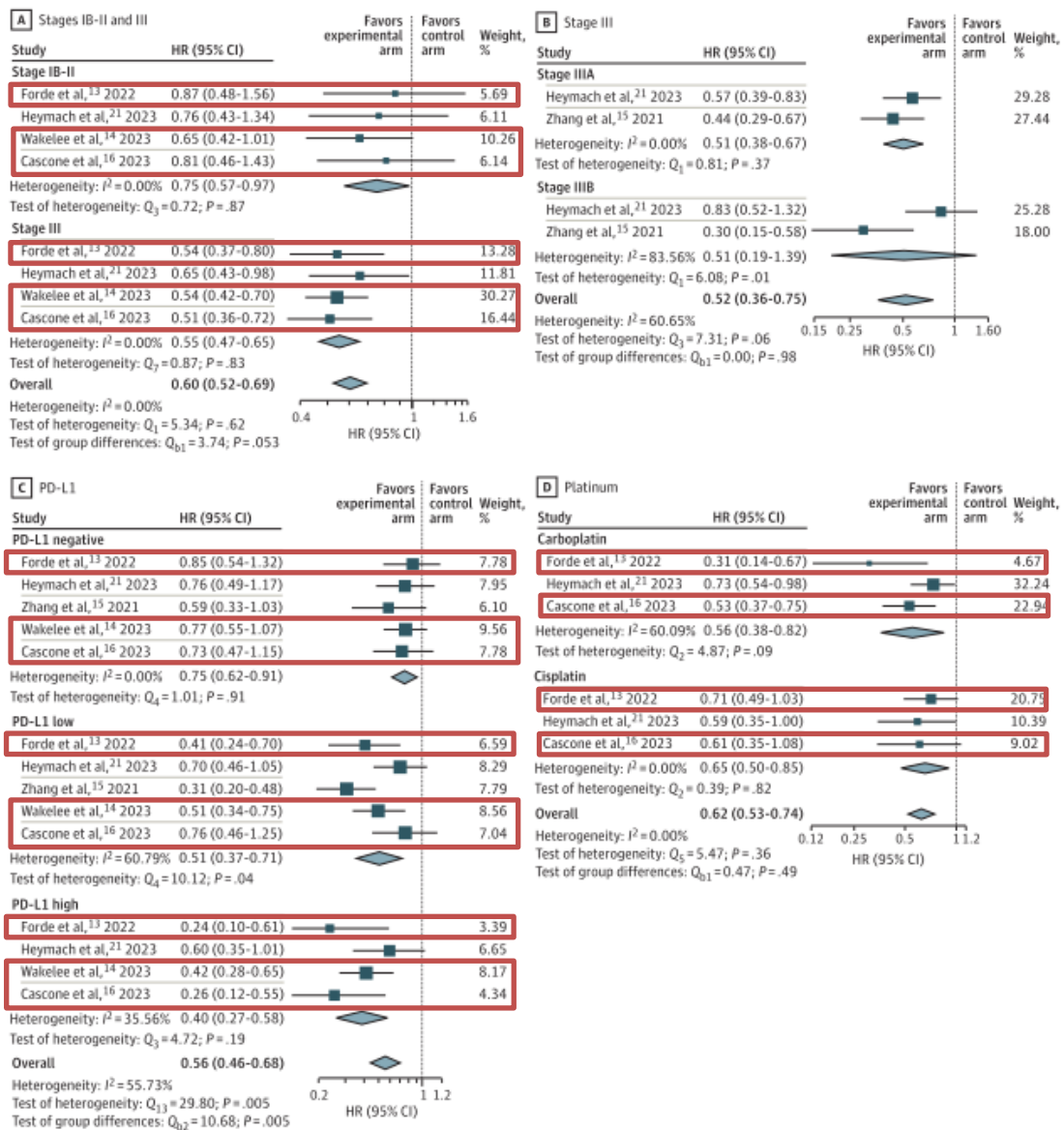
Anmerkung: Darstellung fokussiert auf die Studien mit zugelassenen Wirkstoffen. Diese sind markiert.

Figure 1. Outcomes by Meta-Analysis



Random-effects restricted maximum likelihood model.
EFS indicates event-free survival; HR hazard ratio; RR, relative risk.

Figure 2. Subgroup Meta-Analysis of 2-Year Event-Free Survival



Random-effects restricted maximum likelihood model. HR indicates hazard ratio; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis of neoadjuvant ICI-chemotherapy RCTs in patients with early-stage NSCLC receiving neoadjuvant ICI-chemotherapy, neoadjuvant ICI-chemotherapy was associated with improved 2-year EFS and pCR. This association was not significantly modified by the main patient characteristics or tumor- or treatment-related factors, including high or low tumor PD-L1 status. Three cycles of neoadjuvant ICI-chemotherapy might be preferred to 4, while carboplatin-based regimens seemed equivalent to cisplatin-based ones. There appeared to be no need for additional adjuvant ICIs in the overall population, but this should be customized based on an individual's biomarker-based risk of relapse.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

- Aburaki, R. et al., 2024, [1]
- Marinelli, D. et al., 2023 [8]
- Nuccio, A. et. al., 2023 [11]
- Pasqualotto, E. et al., 2023 [12]
- Zhang, W. et al., 2024 [18]
- Zhang, S. L. et al., 2024 [19]
- Zhang, W. et al., 2024 [17]

Yu A et al., 2024 [16].

Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials

Fragestellung

This study conducted a meta-analysis based on randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the impact of perioperative immunotherapy with neoadjuvant PBC on survival, pathological responses, and adverse reactions.

Methodik

Population:

- patients with stage II-III NSCLC

Intervention:

- neoadjuvant (PBC+immunotherapy) + adjuvant (immunotherapy), defined as the perioperative immunotherapy (PIO) group.

Komparator:

- neoadjuvant (PBC+placebo) + adjuvant (placebo), defined as the perioperative placebo (PP) group

Endpunkte:

- survival (OS, EFS), pathological responses, and adverse events (AEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, the Cochrane Library, Scopus, EMBASE and Web of Science from the inception of the databases to November 15, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale und Cochrane risk of bias i.V.m. GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three high-quality RCTs (KEYNOTE-671, NADIM II, and AEGEAN)

Hinweis: die in AEGEAN verabreichte Studienmedikation ist bislang in Deutschland nicht zugelassen.

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Characteristics of the three randomized controlled trials (KEYNOTE-671, NADIM II and AEGEAN).

Study	KEYNOTE-671		NADIM II		AEGEAN	
Register number	NCT03425643		NCT03838159		NCT03800134	
Design	RCT		RCT		RCT	
Clinical trial stage	Phase III		Phase II		Phase III	
Included articles	Wakelee 2023 (13)		Provencio 2023 (14)		Heymach 2023 (15)	
Country	Global multicenter		Spain		Global multicenter	
Period	2018.04-2021.12		2019.06-2021.02		2019.01-2022.04	
Treatment arm	PIO	PP	PIO	PP	PIO	PP
Neoadjuvant therapy	PBC+Pembro 4 cycles	PBC+Placebo 4 cycles	PBC+Nivo 3 cycles	PBC+Placebo 3 cycles	PBC+Durva 4 cycles	PBC+Placebo 4 cycles
Adjuvant therapy	Pembro up to 13 cycles	Placebo up to 13 cycles	Nivo up to 6 cycles	Placebo up to 6 cycles	Durva up to 12 cycles	Placebo up to 12 cycles
Patients (n)	397	400	57	29	366	374
Sex (M/F)	279/118	284/116	36/21	16/13	252/114	278/96
Median age (year)	63	64	65	63	65	65

Qualität der Studien:

- As per the GRADE method, the quality of all results was categorized within the medium-high range

Studienergebnisse:

- *Hinweis: die Studien in gelb umfassen jeweils in Deutschland zugelassene Therapieoptionen*
- OS und EFS

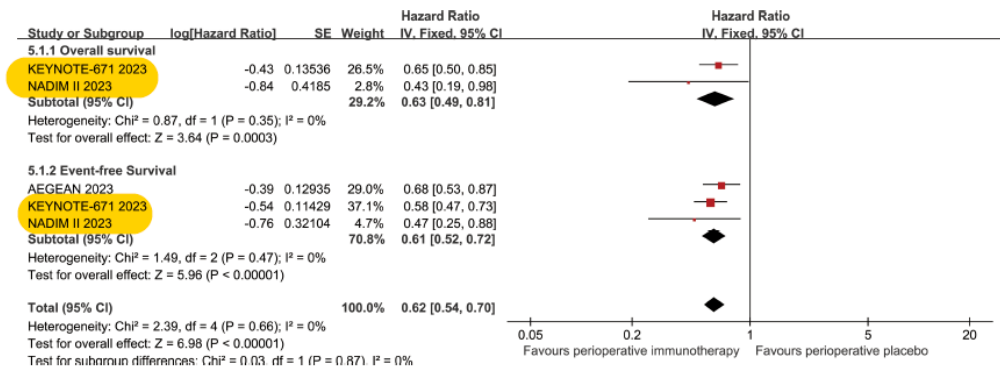
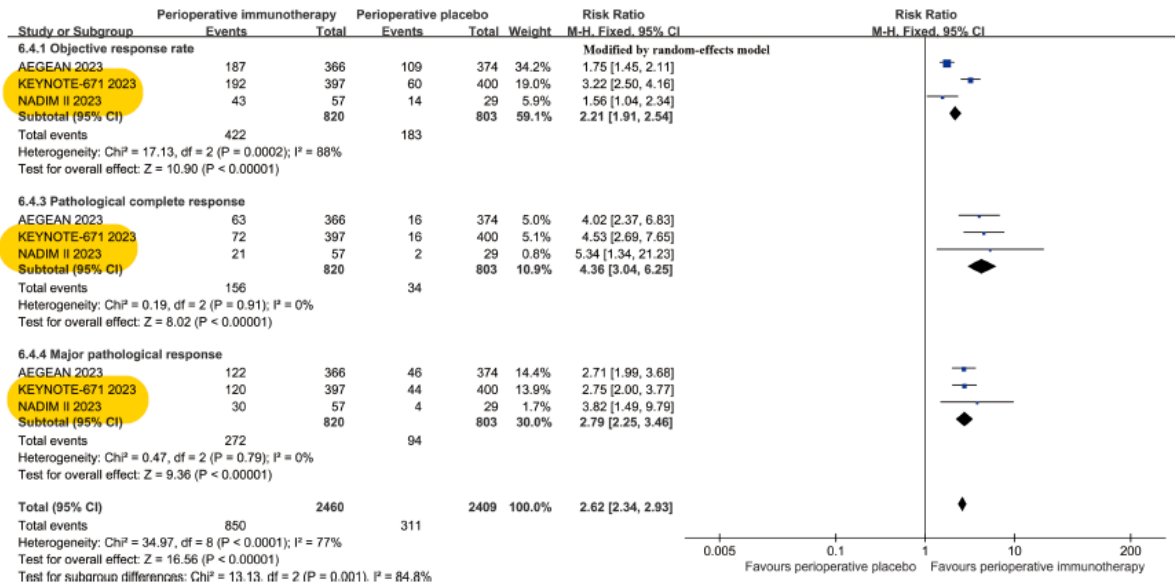


FIGURE 2

Forest plots of overall survival and event-free survival associated with perioperative immunotherapy versus perioperative placebo.

- ORR, pCR, mpCR



- AE

Adverse events	Studies involved	PIO		PP		Risk ratio [95% CI]	P
		Event/total	%	Event/total	%		
During all phases							
Total adverse events	3	806/820	98.29%	781/803	97.26%	1.01 [0.99, 1.03]	0.19
Grade 3-5 adverse events	3	360/820	43.90%	324/803	40.35%	1.11 [0.99, 1.25]	0.07
Serious adverse events	2	221/763	28.96%	182/774	23.51%	1.24 [1.05, 1.46]	0.01
Fatal adverse events	2	27/763	3.54%	18/774	2.33%	1.53 [0.85, 2.74]	0.15
Adverse event leading to treatment discontinuation	2	98/763	12.84%	45/774	5.81%	2.21 [1.58, 3.10]	<0.00001

Anmerkung/Fazit der Autoren

PIO appears superior to PP for resectable stage II-III NSCLC, exhibiting better survival (OS and EFS) and improved pathological responses. Survival tended to favor the PIO group across almost all subgroups. Additionally, PIO demonstrated an increased advantage in survival compared to PP with longer follow up and increased PDL1 expression. However, the higher rate of AEs in the PIO group warrants serious consideration.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Huang, A. et al., 2023 [5]

Mo DC et al., 2024 [9].

The role of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy: a meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study is to assess the predictive value of PD-L1 expression in long-term outcomes for patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant ICI combined with CT.

Methodik

Population:

- resectable NSCLC

Intervention:

- ICI + chemotherapy

Komparator:

- neoadjuvant CT

Endpunkte:

- complete pathological response (pCR), event-free survival (EFS) and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and cochrane central register of controlled trials [CENTRAL] for relevant clinical trials from inception to March 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight RCTs with a total of 3,404 patients

Charakteristika der Population/Studien:

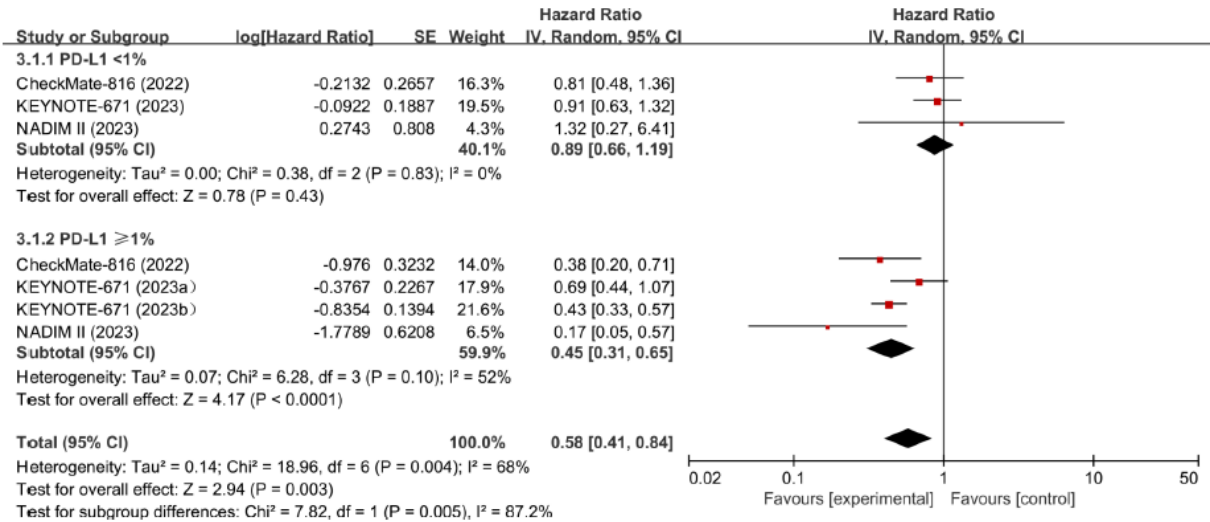
Study	Phase	Stage	Sample size		Age, Median (Range)	Male, n (%)	PD-L1 expression			Neoadjuvant treatment regimen
			Arms	N			Tumor cell < 1%	Tumor cell 1 to 49%	Tumor cell ≥ 50%	
Heymach 2023 ¹⁹ (AEGEAN)	3	Stage IIA to IIIB NSCLC	Study	366	65 (30–88)	252 (68.9)	122 (33.3)	135 (36.9)	109 (29.8)	Durvalumab + carboplatin and paclitaxel
			Control	374	65 (39–85)	278 (74.3)	125 (33.4)	142 (38.0)	107 (28.6)	Carboplatin + paclitaxel
Forde 2022 ²⁰ (CheckMate-816)	3	Stage IB to IIIA NSCLC	Study	179	64 (41–82)	128 (71.5)	78 (43.6)	51 (28.5)	38 (21.2)	Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	179	65 (34–84)	127 (70.9)	77 (43.0)	47 (26.3)	42 (23.5)	Platinum-doublet chemotherapy
Wakelee 2023 ²¹ (KEYNOTE-671)	3	Stage II to IIIB NSCLC	Study	397	63 (26–83)	279 (70.3)	138 (34.8)	127 (32.0)	132 (33.2)	Pembrolizumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	400	64 (35–81)	284 (71.0)	151 (37.8)	115 (28.8)	134 (33.5)	Platinum-doublet chemotherapy
Provenzio 2023 ²² (NADIM II)	2	Stage IIIA or IIIB NSCLC	Study	57	63.4 (NA)	36 (63.2)	20 (35.1)	19 (33.3)	18 (31.6)	Nivolumab plus platinum-based chemotherapy
			Control	46	63.1 (NA)	34 (73.9)	10 (21.7)	23 (50.0)	13 (28.3)	Platinum-doublet chemotherapy
Lu 2024 ²³ (Neotorch)	3	Stage II or III NSCLC	Study	202	62 (56–65)	181 (89.6)	51 (25.3)	69 (34.2)	64 (31.7)	Toripalimab + platinum based chemotherapy
			Control	202	61 (56–65)	189 (93.6)	54 (26.7)	68 (33.7)	64 (31.7)	Platinum-based chemotherapy
Yue 2024 ²⁴ (RATIONALE-315)	3	Stage II to IIIA NSCLC	Study	226	62 (30–80)	205 (90.7)	89 (39.4)	NR	NR	Tislelizumab + platinum-based chemotherapy
			Control	227	63 (36–78)	205 (90.3)	84 (37.0)	NR	NR	Platinum-based chemotherapy
Lei 2023 ²⁵ (TD-FOREKNOW)	2	Stage IIIA or IIIB NSCLC	Study	43	61 (54–65)	34 (79.1)	7 (16.3)	NR	NR	Camrelizumab + platinum-based chemotherapy
			Control	45	61 (54–65)	40 (88.9)	8 (17.8)	NR	NR	Platinum-based chemotherapy
Cascone 2024 ²⁶ (CheckMate 771)	3	Stage IIA to IIIB NSCLC	Study	229	66 (NA)	167 (72.9)	93 (40.6)	83 (36.2)	45 (19.7)	Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy
			Control	232	66 (NA)	160 (69.0)	93 (40.1)	76 (32.8)	52 (22.4)	Platinum-doublet chemotherapy

Qualität der Studien:

- quality of each included RCT was assessed as high, suggesting there was a low risk of bias in this analysis.

Studienergebnisse:

- Overall Survival



- EFS (Studien mit zugelassenen Therapieoptionen jeweils in gelb)

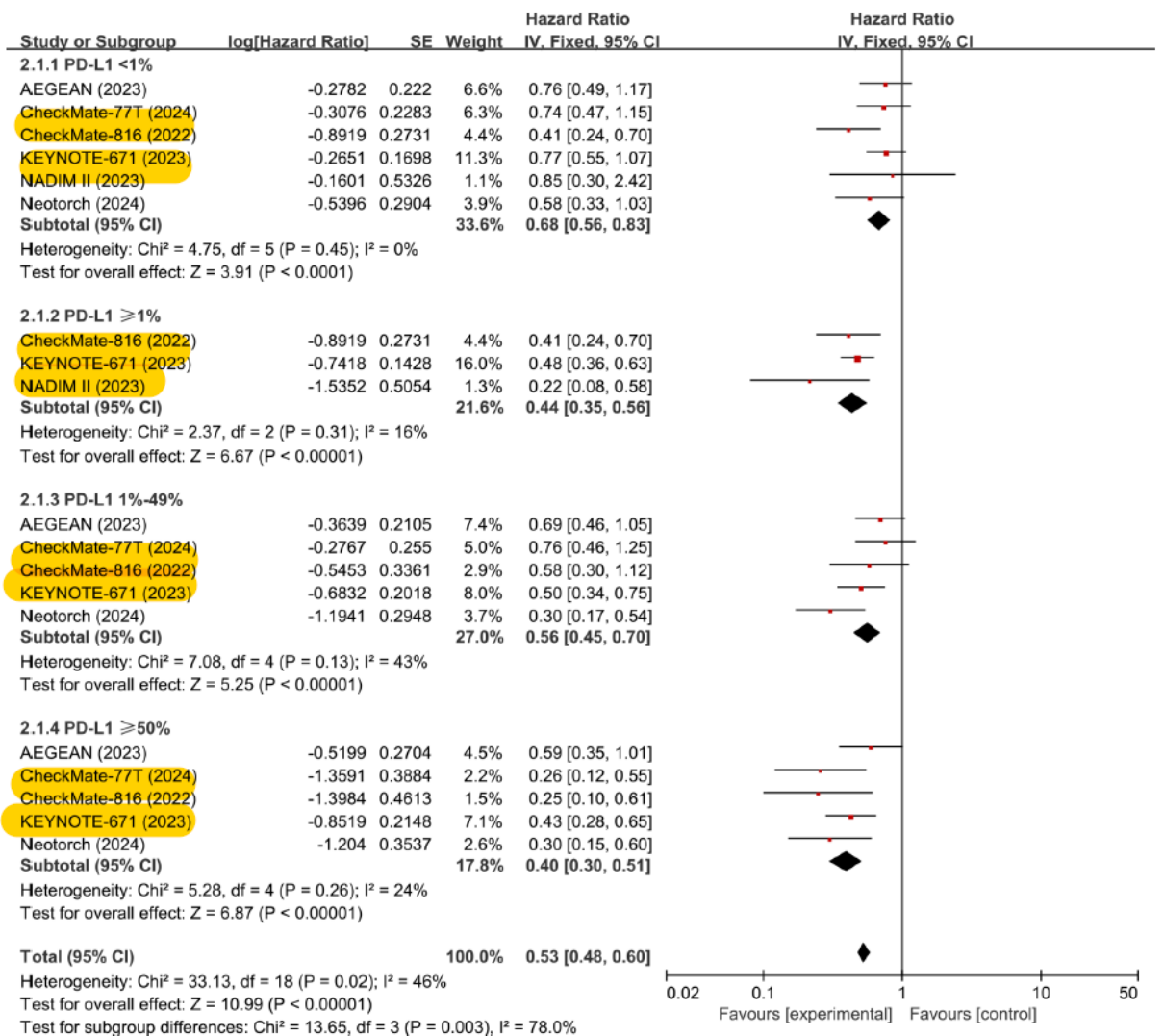


Fig. 3. Pooled hazard ratios of EFS among RCTs. EFS, event-free survival; RCTs, randomized controlled trials.

- pCR (Studien mit zugelassenen Therapieoptionen jeweils in gelb)

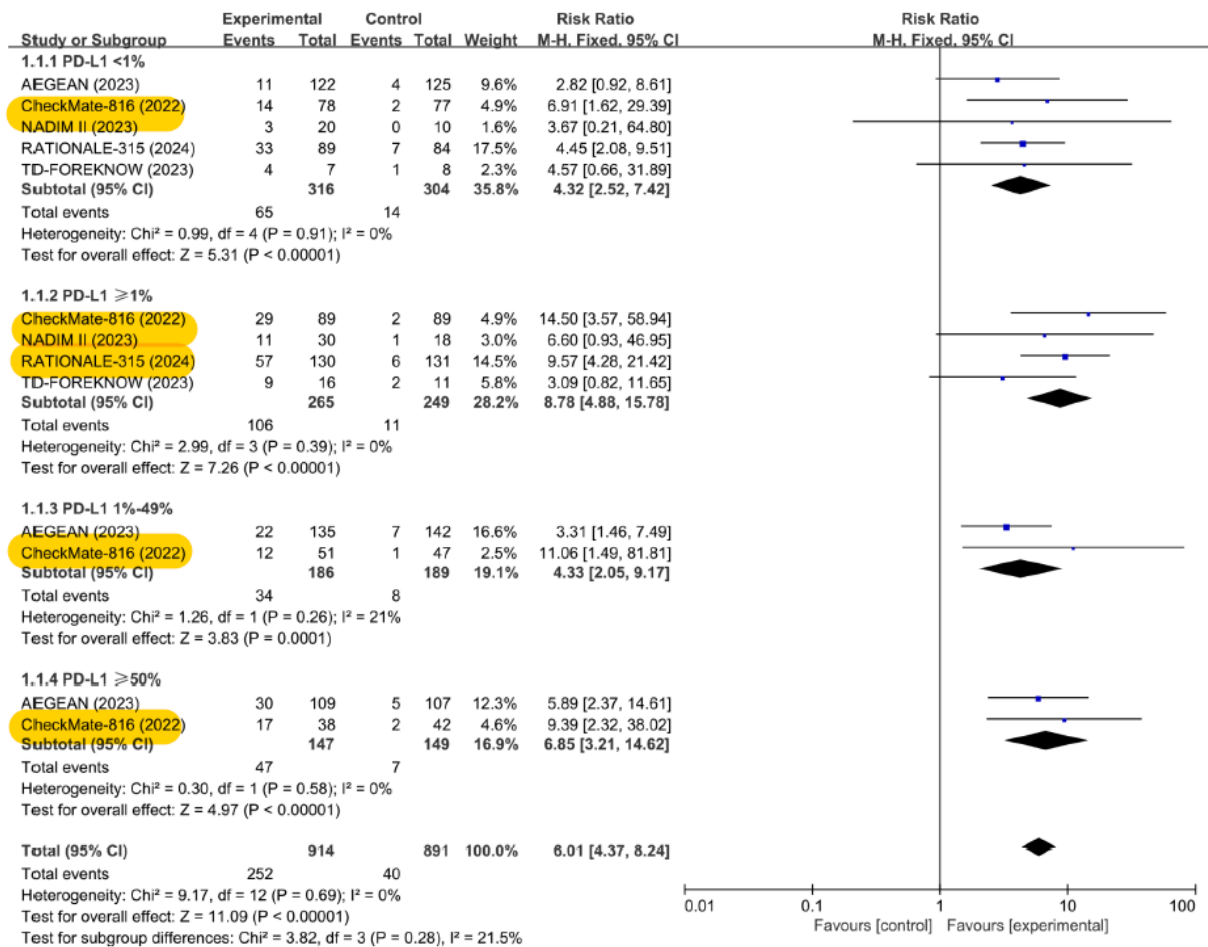


Fig. 2. Pooled risk ratios of pCR among RCTs. pCR, complete pathological response; RCTs, randomized controlled trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggested that regardless of PD-L1 expression, neoadjuvant ICI + CT resulted in better pCR and EFS in resectable NSCLC than neoadjuvant CT alone. In terms of OS, it seems that patients with PD-L1 negative tumors had no more OS benefit, and only patients with PD-L1 positive tumors might achieve a significant transformation from EFS benefit to OS benefit; however, the analysis of OS results is currently inconclusive due to immature data. Our research findings support PD-L1 was a valuable biomarker for predicting outcomes of NSCLC patients in this setting. Due to the immature OS data, further in-depth research is necessary.

Kommentare zum Review

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie nicht untersucht. Nicht alle Studien umfassen in Deutschland zugelassene Therapieoptionen.

Wang L et al., 2023 [15]

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 et al., 2025 [6,7].

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

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

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und 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 dabei wurden mit Version 4.0 folgende therapeutische Kapitel aktualisiert:

Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien

Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treiber Mutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz für die Originale Version 2 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. 2030 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die in der Version 4 überarbeiteten Themen wurden neben Hinweisen der Experten*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (AMNOG) sowie die Ergebnisse einer

internationalen“Living“-Leitlinie zum Lungenkarzinom (ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV) zur Themenpriorisierung berücksichtigt. Hieraus ergaben sich die kurzfristig zu bearbeitende Fragestellungen für das Update der Version 4

- Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind
- Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.
- Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechenden AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder erlauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche.
- Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine weitere Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, deren Version 1 aus dem Jahr 2018 ist. Für die Aktualisierung ausgewählter Fragestellungen in der Version 2 von 2022 sind systematische Recherchen sowie Evidenzberichte angegeben. Für die Version 3 wurden im Rahmen des Übergangs in eine „Living-Guideline“ mit jährlichen Updates Themen bzw. Schlüsselfragen formuliert für die systematische Recherchen durchgeführt werden sollten. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sollten die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert werden. Diese konnten dem nun vorliegenden Leitlinienreport zur Version 4 nicht entnommen werden.
- Der vorliegenden Version 4 ist kein Hinweis auf systematische Literaturrecherchen zu entnehmen. Für die in Version 4 überarbeiteten Themen wurden lediglich Recherchen auf den Webseiten des G-BA und IQWiG durchgeführt. Sofern keine vergleichenden Daten aus abgeschlossenen AMNOG Verfahren vorlagen, erfolgte die Bearbeitung im Expertenkonsens

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

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

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[714] , [715] , [716] , [717] , [718]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[714] , [715] , [719] , [716] , [717] , [718] , [720]	
	Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	NSCLC-Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitorthherapie kann, abhängig vom Zulassungsstatus, postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[720] , [721] , [722] , [723]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[726] , [727] , [728] , [729] , [730]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence 2b	[731] , [732] , [733]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[734] , [729] , [730] , [726]	
	Starker Konsens	

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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 ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖	[740], [741] ⊕⊕⊕⊕ bis ⊕⊕⊕⊖: siehe Evidenzbericht	
	Starker Konsens	

8.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[758], [748], [759], [760], [761], [762], [763], [764]	
	Starker Konsens	

Flowchart NSCLC I/II

Hinweis: Therapieoptionen ohne Zulassung sind im Flowchart nicht abgebildet

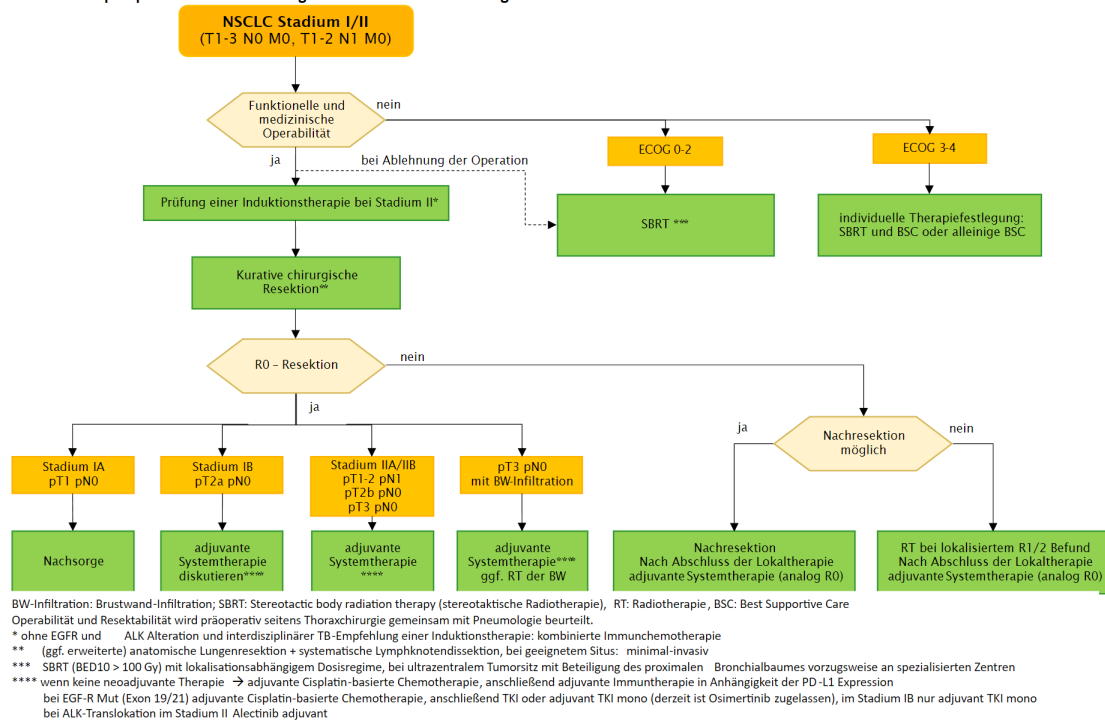


Abbildung: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

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

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

8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[846], [847], [848], [849], [850], [757], [851], [729], [776], [745], [748], [749], [732], [852]	
	Starker Konsens	

8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[771] , [849] , [850] , [856] , [857] , [858] , [859] , [860] , [861] , [862] , [863] , [864] , [865] , [866] , [867] , [868] , [869] , [745] , [748] , [749] , [732] , [756] , [870] , [836] , [871] , [852]	
	Starker Konsens	
8.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	
8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[740] , [741]	
	Starker Konsens	
8.54	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[771] , [889] , [890] , [891] , [892] , [893] , [894] , [895] , [896] , [897] , [678] , [416] , [683] , [761] , [875] , [898]	
	Starker Konsens	
8.56	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[900] , [901] , [902] , [903] , [904] , [905] , [906]	
	Starker Konsens	

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

8.61	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
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 2025
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	[771] , [863] , [872] , [930] , [931] , [932] , [933]	
	Konsens	

8.59	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann unabhängig vom Zulassungsstatus fortgesetzt werden.	
	Konsens	

8.60	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[872] , [936] , [937] , [938] , [939] , [904] , [901] , [940] , [941] , [942] , [943] , [944] , [945] , [890] , [777] , [946] , [947]	
	Starker Konsens	

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

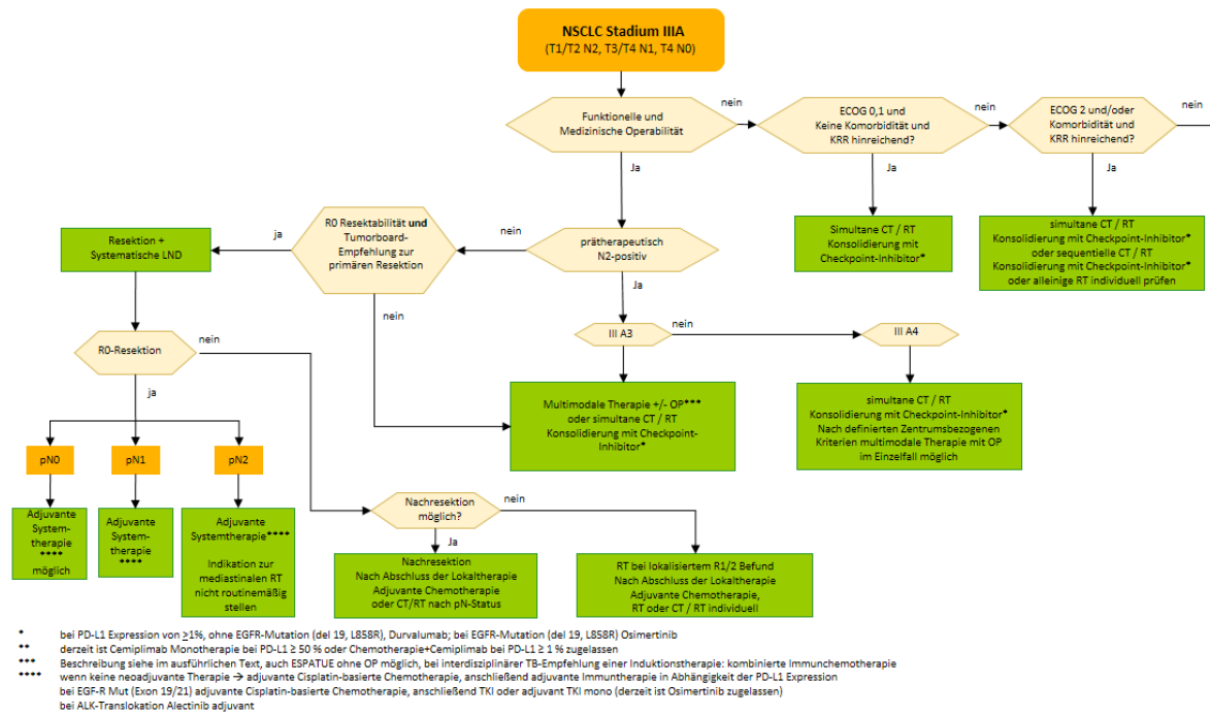
8.61	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

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

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
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	[794], [965], [767], [966], [915], [916], [960], [864], [961], [922], [967], [771], [968], [872], [836], [969], [970], [890]	
	Starker Konsens	

8.64	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann abhängig vom Zulassungsstatus postoperativ fortgesetzt werden.	
	Konsens	

Flowchart NSCLC IIIA



Daly ME et al., 2022 [4].

ASCO

Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline

Methodik

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- In 2021, ASCO published a guideline on the management of stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review (SR) of evidence identified through online searches of PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021)
- 2023 and 2024, rapid updates of selected recommendations were issued (Singh, N. et al., 2023 [14], Daly, M.E. et al., 2024 [3])

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
- 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.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlungen stammen vor allem aus der Original Leitlinie, ergänzt um die Updates.

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 4.3. 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-III A 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.

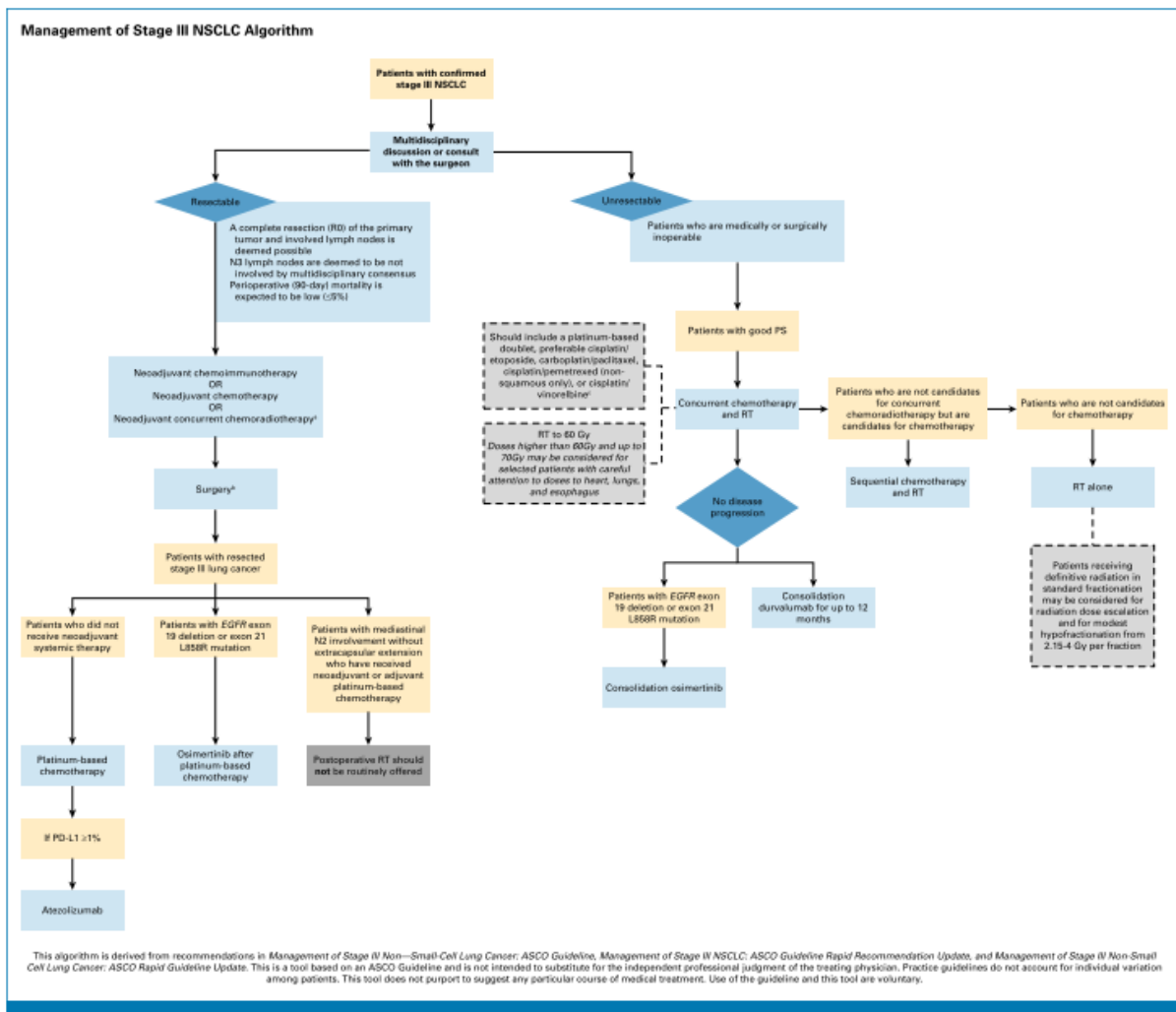


FIG 1. Management of stage III NSCLC algorithm. Arrows with dotted lines indicate that the level of obligation is a "May" (Moderate) recommendation. ^aResectable superior sulcus tumors. ^bPatients with stage III NSCLC generally should not be excluded from consideration for surgery by nonsurgical physicians. ^cCarboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin. CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; NSCLC, non-small cell lung cancer; PET, positron emission tomography; PS, performance status; RT, radiation therapy.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [10].

Lung cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/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 2024: withdrawal of the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib
- July 2023: added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, mobocertinib, selpercatinib. updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.
- 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.

Recommendations

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]

Pisters K et al., 2022 [13].

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-III A 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-III A 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 2 of 12, February 2025)
am 20.02.2025

#	Suchschritt
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	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR Lung Neoplasms[mh:noexp]
2	nsclc*[tiab]
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
9	#8 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
10	#9 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
12	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
13	(#12) 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])
14	#2 OR #11 OR #13
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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 scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Aburaki R, Fujiwara Y, Chida K, Horita N, Nagasaka M.** Surgical and safety outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy versus chemotherapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2024;131:102833.
2. **Banna GL, Hassan MA, Signori A, Giunta EF, Maniam A, Anpalakhan S, et al.** Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e246837.
3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N.** Management of stage III non-small cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2024;42(25):3058-3060.
4. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
5. **Huang H, Li L, Tong L, Luo H, Luo H, Zhang Q.** Perioperative PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2024;19(9):e0310808.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
8. **Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, et al.** Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;192:104190.
9. **Mo DC, Huang JF, Lin P, Huang SX, Wang HL, Luo PH, et al.** The role of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2024;14(1):26200.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 20.02.2025]. (NICE guideline ; 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.

11. **Nuccio A, Viscardi G, Salomone F, Servetto A, Venanzi FM, Riva ST, et al.** Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer* 2023;195:113404.
12. **Pasqualotto E, Moraes FCA, Chavez MP, Souza MEC, Rodrigues A, Ferreira ROM, et al.** PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancers (Basel)* 2023;15(21).
13. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N, Adjuvant Systemic T, Adjuvant Radiation Therapy for Stage ItINGEP.** 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.
14. **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.
15. **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.
16. **Yu A, Fu F, Li X, Wu M, Yu M, Zhang W.** Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. *Front Oncol* 2024;14:1351359.
17. **Zhang SL, Tian Y, Yu J, Zhang JH, Sun L, Huang LT, et al.** Is neoadjuvant immunotherapy necessary in patients with programmed death ligand 1 expression-negative resectable non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2024;191:107799.
18. **Zhang W, Dai T, Wang D, Zhu Y, Hua W.** Efficacy of neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitor in resectable NSCLC: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2024;24(1):1522.
19. **Zhang W, Liang Z, Zhao Y, Li Y, Chen T, Li W, et al.** Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. *Front Immunol* 2024;15:1359302.

[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.: 2025-B-061

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)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	2. April 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Neoadjuvanten und adjuvante Behandlung bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen
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>
<p>Ein hohes Rezidivrisiko des resezierbaren NSCLC besteht in den Stadien II–IIIB (N2) nach der aktuellen 8. Version der TNM-Klassifikation vor allem bei großen Primärtumoren (> 5 cm), positivem Nodalstatus (N1–N2) oder Nähe zu zentralen Strukturen. Behandlungsstandard ist eine neoadjuvante Systemtherapie bestehend aus einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen, die bei positivem PD-L1-Status (TPS ≥ 1 %) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI) kombiniert wird; hierfür stehen derzeit Nivolumab und Pembrolizumab* zur Verfügung. Der Kombinationspartner der platinbasierten Chemotherapie wird in Abhängigkeit von der Histologie (platteneithelial vs. nichtplatteneithelial) und von Komorbiditäten gewählt. Die Immuntherapie mit CPI kann postoperativ als Monotherapie weitergeführt werden; eine Zulassung besteht für Pembrolizumab*.</p> <p>Sofern kein neoadjuvanter Therapieansatz gewählt wurde (siehe unten), ist derzeit die adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen einer platinbasierten Zweierkombination Behandlungsstandard. Diese Therapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von maximal 60 Tagen nach Operation beginnen. Im Anschluss erfolgt bei positiver Immunhistologie eine CPI-Monotherapie mit Atezolizumab (PD-L1 ≥ 50 %) oder Pembrolizumab* (PD-L1 ≥ 1 %).</p> <p>*Pembrolizumab ist in dieser Indikation auch für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zugelassen; in den Studien zeigte sich allerdings kein Vorteil der Immuntherapie in dieser Subgruppe.</p>

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.)

1. Tumorstadium: In den Studien zur perioperativen Chemoimmuntherapie (CIT) waren Patienten im Stadium IIIA/IIIB(N2) mit 64–70 % deutlich überrepräsentiert, die Wirksamkeit der neoadjuvanten CIT ist in diesem Stadium am besten belegt (1-3). Generell besteht eine hohe Heterogenität innerhalb der Gruppe „resezierbares NSCLC mit hohem Rezidivrisiko“. Die Entscheidung darüber, wann ein primär neoadjuvanter oder adjuvanter Ansatz gewählt wird, sollte individuell nach sorgfältiger Diskussion im interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Hierbei ist auch die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion ohne vorherige Systemtherapie gegen das Risiko der Tumorprogression unter neoadjuvanten Ansatz abzuwägen.
2. PD-L1-Expression: In den Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie besteht eine deutliche Abhängigkeit der Wirksamkeit der Immuntherapiekomponente von der PD-L1-Expression (1-5): So zeigte sich für Nivolumab nach neoadjuvanter CIT bei erhöhter PD-L1-Expression ein deutlich längeres ereignisfreies Überleben (EFS) und ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Chemotherapie (1). Für Pembrolizumab ergab sich in der Keynote671-Studie nach neoadjuvanter CIT gefolgt von adjuvanter CPI-Monotherapie ebenfalls ein verlängertes EFS und OS; dieses Ergebnis war ebenfalls von der Höhe der PD-L1-Expression getriggert. In der Subgruppe mit PD-L1 < 1 % sollte daher – soweit die Zulassung eine Immuntherapie erlaubt – eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse unter Berücksichtigung des Risikos für schwere UAW der Immuntherapie erfolgen (Patienten mit aktiven Immunopathien und unter immunsuppressiver Therapie waren in den Studien ausgeschlossen).
3. Stellenwert der postoperativen Histologie für das weitere Procedere: In den Studien zur neoadjuvanten Therapie des resektablen NSCLC zeigte die Aufarbeitung der Resektate einen beachtlichen Anteil von Patienten mit kompletter Remission (2, 3). Die aktuelle, noch „unreife“ Datenlage spricht für eine bessere Prognose hinsichtlich des EFS bei Patienten mit solchen Befunden (6). Mangels direkter Vergleichsstudien bleibt abzuwarten, ob und welchen Stellenwert eine prolongierte adjuvante Immuntherapie unter solchen Bedingungen hat. Die neoadjuvante CIT im resektablen Stadium des NSCLC mit erhöhtem Rezidivrisiko ist bei Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression in aktuellen Leitlinien gut etabliert (7), dies gilt zunehmend auch in der Versorgungspraxis.

Referenzliste:

1. 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.
2. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2024; 404(10459):1240–52. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01756-2.
3. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(19):1756–69. doi: 10.1056/NEJMoa2311926.

4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csősz T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308):1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
5. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(10):1274–86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
6. Hines JB, Cameron RB, Esposito A, Kim L, Porcu L, Nuccio A et al. Evaluation of Major Pathologic Response and Pathologic Complete Response as Surrogate End Points for Survival in Randomized Controlled Trials of Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in Resectable in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2024; 19(7):1108–16. doi: 10.1016/j.jtho.2024.03.010.
7. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eich-horn M, Frost N et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Empfehlungen der Fach-gesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. *Onkopedia-Leitlinie*; Januar 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.