

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):

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

Vom 19. März 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
B.	Bewertungsverfahren.....	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH	49
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	73
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	89
5.4	Stellungnahme von Dr. med. Kisro, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis	103
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	108
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	114
5.7	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP).....	118
D.	Anlagen	169
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	169
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	176

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 Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 21. August 2025 hat Tislelizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. September 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tislelizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Tislelizumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2026 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 Tislelizumab 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 Tislelizumab 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 Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation

Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als 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. 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 Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab 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:
 - Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026
 - 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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) 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 nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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 Fachgesellschaften benennen 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 den Fachgesellschaften 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 ≥ 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 Immunchemotherapie 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 %) beziehungsweise die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %).

Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und

Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). 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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie 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 $\geq 1\%$) 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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bestimmt.

Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom 22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine 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 %) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet.

Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine 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 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko mit Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden

- die 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*
- die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit 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).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, da der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte verwendet, die sich auf Lungenkarzinome ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Zudem bezieht der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB in die Zielpopulation ein, obwohl diese nicht in die Zulassungsstudie RATIONALE 315 aufgenommen wurden.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 17. Oktober 2024). Diese Zahlen wurden auch im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22. Januar 2026) verwendet. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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 Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für Tislelizumab beträgt die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 200 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 3 bis 4 Zyklen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 400 mg Tislelizumab als Monotherapie alle 6 Wochen für bis zu 8 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 Tislelizumab, 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 Tislelizumab, 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 Nivolumab und der Wirkstoff Pembrolizumab als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind für die neoadjuvante Behandlungsphase jeweils mit einer „platinbasierten Chemotherapie“ zugelassen. Da aus den Leitlinien keine einhelligen Aussagen zu Optionen für eine neoadjuvante, platinbasierte Chemotherapie hervorgehen, werden für die „platinbasierte Chemotherapie“ sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) von den Fachgesellschaften empfohlenen platinbasierten Chemotherapie-Kombinationen benannt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

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

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

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

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

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

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

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung				
Neoadjuvante Behandlung: Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie				
Tislelizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	2	6 – 8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Pemetrexed ⁵	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3 – 4	2	6 – 8
Adjuvante Behandlung: Tislelizumab (Monotherapie)				
Tislelizumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8	1	8

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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 ≥ 1 %)				
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed5	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 mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab				
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	2	1	2
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Pemetrexed ⁵	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13	1	13
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	7	1	7

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung					
Neoadjuvante Behandlung: Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	3 – 4	6 x 100 mg – 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	3 – 4	3 x 600 mg + 3 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	3 – 4	3 x 50 mg + 3 x 100 mg – 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	3 – 4	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg – 4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	3 – 4	6 x 100 mg – 8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3 – 4	3 x 160 mg – 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	6 – 8	12 x 200 mg + 12 x 1 000 mg – 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	3 – 4	6 x 100 mg + 3 x 150 mg – 8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed ⁵	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	3 – 4	3 x 1 000 mg – 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	6 – 8	6 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Adjuvante Behandlung: Tislelizumab (Monotherapie)					
Tislelizumab	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 ≥ 1 %)					
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	4	12 x 120 mg

Carboplatin	AUC 5 – AUC 6 = 700,8 mg – 840,9 mg	700,8 mg – 840,9 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg – 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
Pemetrexed5	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>Beobachtendes Abwarten</i>					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab					
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2	8 x 100 mg

Carboplatin	AUC 5 – AUC 6 = 700,8 mg – 840,9 mg	700,8 mg – 840,9 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg – 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
Pemetrexed5	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: Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13	26 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	7	28 x 100 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 100 mg	1 IFK	1 826,19 €	1,77 €	101,00 €	1 723,42 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,62 €	1,77 €	1,11 €	31,74 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Gemcitabin 1 000 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 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Vinorelbin 50 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	34,62 €	1,77 €	1,11 €	31,74 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Gemcitabin 1 000 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 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2026

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 beziehungsweise § 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 in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Referenzen:

Fachinformation zu Tevimbra (Tislelizumab); Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise 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 3. September 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. September 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. September 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 Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 17. Dezember 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2026 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 10. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. September 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2026 4. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. 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)

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit platin-basierter Chemotherapie)

Vom 19. März 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. März 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 19. Februar 2026 (BAnz AT 09.04.2026 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gemäß dem Beschluss vom 19. März 2026 (rezidiertes oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC), Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Tislelizumab

Beschluss vom: 19. März 2026

In Kraft getreten am: 19. März 2026

BAnz AT 22.04.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2025):

Tislelizumab (Tevimbra) ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko; 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 Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Tislelizumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-122), sofern nicht anders indiziert.

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

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

circa 5 090 bis 5 780 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 Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

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

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Tislelizumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie	
Tislelizumab	10 340,52 € – 13 787,36 €
Carboplatin	1 089,60 € – 1 706,72 €
Cisplatin	347,79 € – 573,76 €
Docetaxel	1 470,21 € – 1 960,28 €
Gemcitabin	1 394,52 € – 1 859,36 €
Paclitaxel	2 867,91 € – 3 823,88 €
Pemetrexed	3 210,60 € – 4 280,80 €
Vinorelbin	864,96 € – 1 439,84 €
Gesamt (Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	11 553,27 € – 19 774,88 € ⁷
Adjuvante Behandlung:	
Tislelizumab (Monotherapie)	
Tislelizumab	55 149,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
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 $\geq 1\%$)	
Neoadjuvante Behandlung:	
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie	
Nivolumab	17 439,60 €
Carboplatin	1 452,80 € – 1 706,72 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
Docetaxel	1 960,28 €
Gemcitabin	1 859,36 €
Paclitaxel	3 823,88 €

⁷ Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patientin bzw. Patient
Pemetrexed	4 280,80 €
Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Gesamt (Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie; neoadjuvant)	19 056,60 € – 23 427,12 € ⁸
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 € – 1 706,72 €
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 € – 24 709,08 € ³
Adjuvante Behandlung:	
Pembrolizumab (Monotherapie)	
Pembrolizumab	60 845,07 € – 65 525,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2026)

⁸ 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.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Tislelizumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					
Tislelizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	6 – 8	600 € – 800 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	parenteralen Lösung				
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	6 – 8	600 € – 800 €
Adjuvante Behandlung:					
Tislelizumab (Monotherapie)					
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
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 $\geq 1\%$)					
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	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	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 €
Beobachtendes Abwarten					
Nicht bezifferbar					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvante Behandlung)					
Neoadjuvante Behandlung:					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2 – 4	200 € – 400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8	800 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	2	8	800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
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; 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 19. März 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 22.04.2026 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Tislelizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2026 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tislelizumab
- **Handelsname:** Tevimbra
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, Nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeOne Medicines Germany GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-01-D-1251

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 471,75 kB)

Modul 2

(PDF 741,27 kB)

Modul 3

(PDF 2,17 MB)

Modul 4

(PDF 3,65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1267/>

02.01.2026 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tislelizumab (Tevimbra)

Tislelizumab (Tevimbra) ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (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: September 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 02.01.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 720,69 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,96 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 **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 Ärztesgesellschaften 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 **23.01.2026** 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 - Tislelizumab - 2025-10-01-D-1251*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 09.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Februar 2026 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
BeOne Medicines Germany GmbH	23.01.2026
Amgen GmbH	16.01.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.01.2026
Dr. med. Kistro, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis	21.01.2026
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.01.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2026
AIO - Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	25.01.2026

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
BeOne Medicines Germany GmbH						
Herr Stolskij	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Rakebrandt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Pägelow	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Frau Glas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Beis	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Mall	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Kistro, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis						
Herr Dr. Kistro	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Treffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DGHO und DGP						

Herr PD Dr. Herr Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra® IQWiG-Bericht – Nr. 2154 Projekt: A25-122 Version: 1.0 Stand: 17.12.2025 Veröffentlichung: 02.01.2026
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)
<u>Vorwort zur Stellungnahme</u> Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeOne Medicines Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten (IQWiG-Bericht – Nr. 2154), die am 02.01.2026 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde. Parallel wurden die folgenden Anwendungsgebiete bewertet: • Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in der Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 2161) A. • Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 2153)	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zulassung für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten wurde am 21.08.2025 durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erteilt (1). Die BeOne Medicines Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Tislelizumab auf Grundlage einer für BeOne Medicines Ireland Limited erteilten Zulassung. <u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab</u> Das Lungenkarzinom zählt in Deutschland zu den häufigsten krebisbedingten Todesursachen bei Männern und Frauen (2). Für Patienten mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko konnten immunonkologische Therapieansätze in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten im kurativen Setting wesentlich verbessern. Gleichwohl besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf, das Therapiespektrum zu erweitern, um patientenindividuelle Behandlungsmöglichkeiten zu sichern. Grundlage der Zulassung von Tislelizumab in diesem Anwendungsgebiet sind die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie RATIONALE 315. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab bzw. Placebo als Monotherapie	Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
untersucht. In der Gesamtschau zeigt die Studie RATIONALE 315 für Tislelizumab ein überlegenes Gesamtüberleben in Verbindung mit einem klinisch relevanten Zugewinn im Ereignisfreien Überleben (EFS), einer höheren Rate von pathologischen Komplettremissionen (pCR) und Major Pathological Response (MPR)-Rate sowie eine Reduktion der Symptomlast, insbesondere Schmerzen in der Brust, bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Weiterhin konnte in der RATIONALE 315 ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil für die perioperative Behandlung nachgewiesen werden. Damit steht mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die perioperative Behandlung (neoadjuvant und adjuvant) von Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko zur Verfügung. <u>Nutzenbewertung</u> In der vorliegenden Nutzenbewertung vom 02.01.2026 zieht das IQWiG, die gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 27.02.25 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmte zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) heran. Für Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko hat der G-BA folgende zVT festgelegt (3): • Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) B.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9:</i> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung Aus Sicht der BeOne Medicines Germany GmbH ist Tislelizumab im Rahmen seiner Zulassung zur perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zu bewerten. Dieses Konzept, das neoadjuvante und adjuvante Behandlungsphasen mit demselben Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) verbindet, reflektiert den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und entspricht der klinischen Versorgungsrealität. Dementsprechend sind aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers als angemessene zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab ausschließlich diejenigen ICI zu betrachten, die als perioperatives Therapiekonzept zugelassen sind, Pembrolizumab, Nivolumab (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) und Durvalumab. Sollte der therapeutische Stellenwert von Nivolumab, wie in den Tragenden Gründen zu Durvalumab dargelegt, noch nicht abschließend geklärt sein, stellt Pembrolizumab als etabliertes perioperatives Therapiekonzept die alleinige verbleibende zVT dar. Es ist nicht sachgerecht, dass mit Best-Supportive-Care (BSC) in der adjuvanten Behandlung ein anderes Therapiekonzept als zVT herangezogen wird. Die Festlegung einer zVT mit einer adjuvanten BSC-Behandlung nach neoadjuvanter Therapie spiegelt einen eigenständigen Therapiestandard wider. Entsprechend werden diese beiden unterschiedlichen Therapiekonzepte von der EMA in der Zulassung von	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) <i>oder</i> – die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nivolumab in zwei unterschiedlichen Verfahren klar voneinander abgegrenzt (4). <u>Übersicht zur Stellungnahme</u> Die BeOne Medicines Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden spezifischen Aspekte ein: 1. Perioperative ICI-Therapien stellen den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar 2. Zielpopulation gemäß Zulassungslabel	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5 Z. 38ff.	<u>1. Perioperative ICI-Therapien stellen den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar</u> Position des IQWiG: <i>„Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zum einen legt der pU für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-Programmed Cell Death- Ligand 1(PD-L1)-Expression ≥ 1 % nach neoadjuvanter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Therapie eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie anstelle von Best supportive Care als eine Option der Vergleichstherapie fest. Zum anderen benennt der pU Durvalumab, neoadjuvant in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und anschließend adjuvant als Monotherapie, als zusätzliche Option der Vergleichstherapie. Da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie – und durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools auch keine geeignete Studie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurde, bleibt die Abweichung ohne</i>	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als 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 ≥ 1 %) oder

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	<i>Konsequenz. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</i> Position der BeOne Medicines Germany GmbH: Aus Sicht der BeOne Medicines Germany GmbH ist die Einstufung perioperativer ICI-basierter Therapien als Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl klinisch, wissenschaftlich und auch regulatorisch begründet. Die vom G-BA festgelegte zVT-Option einer adjuvanten Behandlung mit BSC nach neoadjuvanter Behandlung mit Nivolumab entspricht einem anderen Therapiekonzept. Gemäß § 6 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V (AM-NutzenV) ist eine zVT eine Therapie, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die jeweilige Patientengruppe als zweckmäßig gilt. Um eine einheitliche Beurteilung zu gewährleisten, ist laut Absatz 3 für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen (5). ICI, wie Tislelizumab, Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab, bilden eine eigene therapeutische Wirkstoffklasse mit nachgewiesenem klinischem Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet. BSC gehört jedoch nicht zur gleichen Wirkstoff- oder Therapiekategorie und stellt daher keine geeignete Vergleichstherapie dar. Ein direkter Vergleich mit BSC in der adjuvanten Behandlung ist daher nicht	– Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	sachgerecht. Aus diesem Grund kann aus Sicht der BeOne Medicines Germany GmbH für die perioperative Behandlung mit Tislelizumab nur eine perioperative ICI-Behandlung, bestehend aus einer neoadjuvanten und anschließenden adjuvanten Therapie mit demselben ICI, als zVT infrage kommen. Das perioperative Therapiekonzept vereint die Vorteile einer neoadjuvanten und einer adjuvanten Behandlung in einem onkologisch ganzheitlichen Ansatz. Während die neoadjuvante Therapie auf die Reduktion der Tumorlast und die Verbesserung der operativen Bedingungen zielt, dient die adjuvante Fortführung der ICI-Therapie der Eliminierung residualer Tumorzellen und der Prävention von Rückfällen. Der adjuvante Behandlungsteil stellt somit einen integralen und unverzichtbaren Bestandteil des perioperativen Gesamtkonzepts dar (6, 7). Die verfügbaren klinischen Daten, insbesondere explorative Analysen aus Studien mit Nivolumab, zeigen einen Vorteil des perioperativen Ansatzes gegenüber einer ausschließlich neoadjuvanten Therapie gefolgt von BSC. Hierbei konnte unabhängig vom PD-L1-Status ein klinisch relevanter EFS-Vorteil von einer perioperativen Therapie mit Nivolumab gegenüber einer rein neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab nachgewiesen werden (8).	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

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	Da bislang keine Evidenz vorliegt, die eine sichere Identifizierung von Patientengruppen ermöglichen würde, bei denen auf eine adjuvante ICI-Therapie verzichtet werden kann, und die Gesamtheit der verfügbaren Daten vielmehr auf einen Nutzen für die Gesamtpopulation hindeutet, hat sich die perioperative ICI-Therapie als Versorgungsstandard etabliert. Diese Einschätzung wird von den führenden deutschen Fachgesellschaften, einschließlich der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), ausdrücklich geteilt. Beide Fachgesellschaften haben sich im Rahmen der mündlichen Anhörungen zu Pembrolizumab (D-1059) sowie Nivolumab (D-1220) klar für die perioperative Therapie mit ICI ausgesprochen (9, 10). Vor diesem Hintergrund ist festzuhalten, dass eine ausschließlich neoadjuvante ICI-Therapie gefolgt von BSC ein anderes Therapiekonzept darstellt und somit nicht die zVT sein kann. Auch für Nivolumab liegen zwei klar voneinander abgegrenzte Therapiekonzepte vor. Entsprechend weist die Fachinformation zu OPDIVO® zwei getrennte Indikationen für den Einsatz von Nivolumab beim resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) aus.	§ 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 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. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das neoadjuvante Therapiekonzept umfasst ausschließlich die Gabe von 360 mg Nivolumab i. v. alle drei Wochen über exakt drei Zyklen in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie; eine adjuvante Fortführung ist innerhalb dieses Labels weder vorgesehen noch zugelassen. Demgegenüber beinhaltet das perioperative Therapiekonzept 360 mg Nivolumab alle drei Wochen in Kombination mit Chemotherapie über vier neoadjuvante Zyklen, gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit 480 mg Nivolumab alle vier Wochen für bis zu 13 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression. Die unterschiedliche Anzahl der neoadjuvanten Zyklen verdeutlicht, dass es sich um zwei eigenständige und klar getrennte Therapiekonzepte handelt. Bereits die auf drei statt vier Zyklen begrenzte neoadjuvante Phase legt fest, ob ein rein neoadjuvantes Therapiekonzept verfolgt wird oder ob von Beginn an ein perioperatives Gesamtkonzept vorgesehen ist (4). Aus den Tragenden Gründen der perioperativen Bewertung von Durvalumab geht hervor, dass der Stellenwert von Nivolumab im perioperativen Therapiekontext aus Sicht des G-BA bislang nicht abschließend geklärt ist. Dies ist insofern bemerkenswert, als der entsprechende Beschluss bereits gefasst wurde. Zugleich unterstreicht dieser Sachverhalt, dass aus regulatorischer und	Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab und Vinorelbin zugelassen. zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie und postoperative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III) in Frage. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026 - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	bewertungsseitiger Perspektive eine klare Differenzierung zwischen neoadjuvanter und perioperativer Therapie vorgenommen wird (11). Vor diesem Hintergrund stellt das perioperative Gesamtkonzept von Pembrolizumab die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab dar, da der Stellenwert von Nivolumab und dementsprechend auch Durvalumab noch nicht klar ist. Für eine sachgerechte Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher die Berücksichtigung ausschließlich perioperativer ICI-basierter Behandlungsstrategien als zVT angemessen und erforderlich. Nach Auffassung der BeOne Medicines Germany GmbH sollte die zVT daher an die aktuelle Evidenzlage angepasst werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt damit ausschließlich eine perioperative Behandlung mit dem ICI Pembrolizumab die zVT für die Zielpopulation von Tislelizumab dar.	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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
		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 nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

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

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
		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 Immunchemotherapie 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 $\geq 1\%$) beziehungsweise die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$). Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
		werden. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). 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.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
		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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die 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 $\geq 1\%$) 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.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom 22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
		vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.
S. II.10 Z. 12ff.	<u>2. Zielpopulation gemäß Zulassungslabel</u> Position des IQWiG: <i>„Im vorliegenden Dossier wurde seitens des pU eine Anzahl von 5039 bis 5724 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Da im aktuellen Verfahren weder Eingrenzungen der Zielpopulation aufgrund der PD-L1-Expression noch aufgrund einer perioperativen bzw. neoadjuvanten Vortherapie vorliegen, ist das Verfahren zu Pembrolizumab am besten mit dem vorliegenden</i>	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 9-10:</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	<i>Verfahren vergleichbar. Die dort ausgewiesene GKV-Zielpopulation liegt geringfügig höher als die Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Anwendungsgebieten liegt in den Selektionskriterien eines hohen Rezidivrisikos. Da sowohl im früheren Verfahren als auch im vorliegenden Dossier auch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB berücksichtigt werden, dies aber nur für Pembrolizumab nachvollziehbar ist, erscheint es plausibel, dass die Patientenzahlen im Beschluss zu Pembrolizumab höher liegen als im vorliegenden Verfahren.“</i> Position der BeOne Medicines Germany GmbH: Im vorliegenden Dossier wurde für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung die Zielpopulation korrekt gemäß Zulassungsetiket für Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko hergeleitet (12). Die Herleitungsschritte erfolgen analog zur vom G-BA anerkannten Herleitung im Pembrolizumab-Verfahren (13). Pembrolizumab ist für dieselbe Labelpopulation „Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko“ zugelassen (14). Da das NSCLC im Stadium III eine sehr heterogene Erkrankung ist, ist für die Therapieentscheidung nicht das Stadium entscheidend, sondern die Resektabilität des Tumors (15). Auch aus den	Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, da der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte verwendet, die sich auf Lungenkarzinome ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Zudem bezieht der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB in die Zielpopulation ein, obwohl diese nicht in die Zulassungsstudie RATIONALE 315 aufgenommen wurden. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 17. Oktober 2024). Diese Zahlen wurden auch im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22. Januar 2026) verwendet. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

Stellungnehmer: BeOne Medicines Germany 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)
	Zulassungsstudien für die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab, Durvalumab oder Nivolumab lässt sich nicht ableiten, dass mit einem höheren Stadium die Wirksamkeit der perioperativen ICI-Behandlung schlechter ist (16-18). Für die Bestimmung der Zielpopulation für eine perioperative Behandlung mit ICI ist daher aus Sicht der BeOne Medicines Germany GmbH die Resektabilität entscheidend und nicht das Stadium.	

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 21.08.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2025.
2. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2021 - 2023. 15. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-331 - Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung und Tislelizumab als adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positivem) NSCLC. 2025.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Filmtabletten [Stand: Oktober 2025]. 2025.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V - § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, Accessed: 20.01.2026].
6. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(1):35-42.
7. McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 2(Suppl 2):S224-7.
8. Forde PM, Peters S, Donington J, Meadows-Shropshire S, Tran P, Lucherini S, et al. PL02.08 Perioperative vs Neoadjuvant Nivolumab for Resectable NSCLC: Patient-Level Data Analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10):S2.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Pembrolizumab (D-1059). 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Nivolumab (D-1220). 2025.
11. 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) Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), EGFR/ALK-negativ, neoadjuvante/adjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 22. Januar 2026. 2026.

12. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2025]. 2025.
13. 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.
14. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: November 2025]. 2025.
15. Brandao M, Prisciandaro E, Xenophontos E, Mariolo A, Sadeghi AH, Filippi AR, et al. Definition of resectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) for inclusion in clinical trials: A clinical case review by a pan-European multidisciplinary expert panel led by the EORTC Lung Cancer Group. Lung Cancer. 2025;209:108798. Epub 20251014.
16. 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.
17. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503.
18. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672-84. Epub 20231023.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	16.01.2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11, Z. 4-8	Anmerkung: <i>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Vor dem Hintergrund der fehlenden Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sollte die bestverfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. <u>Begründung:</u> Der medizinische Nutzen von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch die Daten der Zulassungsstudie RATIONALE 315 belegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und anschließender adjuvanter	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als 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 $\geq 1\%$) <i>oder</i>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit Tislelizumab bzw. Placebo als Monotherapie untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier keine Daten zu einem direkten Vergleich zur vom G-BA festgelegten ZVT oder zu einem indirekten Vergleich vor. Aufgrunddessen sollte die bestverfügbare Evidenz, basierend auf der Zulassungsstudie RATIONALE 315, in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	– Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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)
		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

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)
		§ 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

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)
		Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab und Vinorelbin zugelassen. zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie und postoperative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III) in Frage. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026 - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024 - Atezolizumab: Beschluss vom 20.03.2025 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024

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)
		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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum

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)
		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 nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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 Therapieoptionen 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

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)
		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 Fachgesellschaften benennen 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 den Fachgesellschaften 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

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)
		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 Immunchemotherapie 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 $\geq 1\%$) beziehungsweise die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$). Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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

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)
		werden. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). 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.

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)
		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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die 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 $\geq 1\%$) 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom 22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den

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)
		vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Literaturverzeichnis

n.a.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.01.2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Der G-BA legt im Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie für „erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung“ zwei alternative Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest: • neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best supportive Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 %) C. oder • neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab MSD-Position: Die vom G-BA definierte zVT im Verfahren von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten + adjuvanten Therapie erscheint im Hinblick auf den spezifischen Zulassungsstatus nicht sachgerecht.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als 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 ≥ 1 %) oder – Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Den Stellenwert von Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im rein neoadjuvanten Behandlungssetting für Patient:innen mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ stellt MSD nicht in Frage. Bei der Zulassung von Tislelizumab basierend auf der Studie RATIONALE 315 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. Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Anwendungsgebiete sollte sich auch im Rahmen der zVT-Festlegung widerspiegeln. Die in der Studie betrachteten Endpunkte werden zum Studieneende 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.	<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab 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: - Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026 - Nivolumab: Beschlüsse vom 04.12.2025 und 01.02.2024

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- 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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für eine anti-neoplastische Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie. Die Fachgesellschaften benennen 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 den Fachgesellschaften 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 Immunchemotherapie 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

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) beziehungsweise die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$). Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 $\geq 1\%$) 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. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bestimmt. Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom 22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine 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 %) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine 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 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Stellungnehmer: MSD

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Dr. med. Kisro, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis

Datum	21.01.2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab / TEVIMBRA Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1251
Stellungnahme von	Dr. med. Jens Kisro, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Kisro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1251	
I Der Wirkstoff Tislelizumab (Handelsname Tevimbra ist ein neu entwickelter monoklonaler gegen PD gerichteter Antikörper. Dieser ist den Vergleichsmolekülen Nivolumab und Pembrolizumab strukturell ähnlich, jedoch in wichtigen Eigenschaften optimiert. Hierbei ist zu allererst die fehlende FcγR-Bindung zu benennen, die zu einer geringeren T-Zell Clearance und ADA-Entwicklung führt. Tislelizumab hat die höchste PD-L1 Rezeptordeckung (82 %, Vergleich Nivolumab 44 %, Pembrolizumab 66 %). Dies führt zu einer nahezu 100 %igen PD-L1 Blockade sowie einer deutlich erhöhten Affinität zur Zielstruktur mit entsprechender sehr geringer Dissoziationsrate. Hieraus folgt eine 30-fach erhöhte Bindungshalbwertszeit im Vergleich zu Pembrolizumab und 80-fach erhöht im Vergleich zu Nivolumab. Die pharmakologischen Eigenschaften helfen auch bei der Beurteilung der klinischen Daten aus den Studien Rationale 312 (kleinzelliges Lungenkarzinom sowie 315 perioperative Therapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Kisro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. FEBS Open Bio. 2021;11(3):782–92. PubMed Link Hong et al In der Rationale 315 Studie wurde präoperativ Tislelizumab in 3-wöchentlichen Intervallen mit Platindoublette und postoperativ in 6-wöchentlichen Intervallen gegen Platindoublette + Placebo getestet. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des Tislelizumabarms mit deutlich erhöhter Major pathological Response von 56 % vs. 15 % sowie ein signifikant verbessertes Eventfree Survival (Hazard Ratio 0,56). Diese Ergebnisse sind vergleichbar zu den Studienergebnissen der zugelassenen Vergleichssubstanzen Nivolumab (Checkmate 816 Studie sowie Checkmate 77T) bzw. Pembrolizumab (Keynote Studie 671). In der Rationale 315 Studie waren ausschließlich chinesische Patienten untersucht worden. hierzu gibt es jedoch ein Vergleich der Ansprechraten zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten, welcher auf der Welt Lungenkrebs Konferenz 2025 als Poster und kürzlich als Vollpublikation von Girard et al analysiert wurde. Hierbei ergibt sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen diesen beiden Populationsgruppen. - Girard N, Tan D, Cortinovis D, Lopes G, Voon P, Taylor M, Ghali N, Zhan L, Xu S, Naicker K, Peters S. A systematic literature review and meta-analysis on the efficacy and safety of PD-	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-9:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko mit Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Kisro

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(L)1 inhibitors for the first- and second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients. Transl Lung Cancer Res. 2025;14(12):5305–22. • PubMed Link Girard et al Im Unterschied zu der Checkmate 816 Studie, bei der ausschließlich 3 Kurse neoadjuvante Therapie durchgeführt worden sind, handelt es sich bei der Rationale 315 Studie um eine perioperative Studie vergleichbar zu der Checkmate 771 und der Keynote 671 Studie. Der Stellenwert, der die adjuvante Nachbehandlung mit einem PD-1 Antikörper hat, ist durch das Design aller dieser 3 Studien leider nicht geklärt. Es gibt zunehmend Hinweise, dass Patienten mit kompletter pathologischer Remission sowie negativer CTDNA eine weiterführende adjuvante Behandlung nicht benötigen werden, jedoch sind diese prädiktiven Marker im Alltag nicht etabliert und zum jetzigen Zeitpunkt nicht Basis unserer klinischen Entscheidungen. Insgesamt lässt sich für Tislelizumab im Rahmen des perioperativen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms die Gleichwertigkeit zu den zugelassenen Vergleichs-Substanzen annehmen und hinsichtlich des zu erwartenden Preisunterschiedes ist ein erheblicher pharmakonomischer Nutzen zu erwarten.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9:</i> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) <i>oder</i> – die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jens Kistro

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

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

Datum	22. Januar 2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab / Tevimbra® im Anwendungsgebiet: Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt. (Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1251) IQWiG-Berichte – Nr. 2154, Dossierbewertung, A25-122, Version 1.0, 17.12.2025
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)
Einleitung Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Tislelizumab (Tevimbra®) im Anwendungsgebiet (AWG) des nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie, Stellung zu nehmen. Nivolumab (OPDIVO®) ist seit 15. Mai 2025 für ein weitgehend übereinstimmendes 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 $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1)) [1]. Die Beschlussfassung des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens erfolgte am 04.12.2025 (2025-06-15-D-1220) [2]. Als Zulassungsinhaber von Nivolumab (OPDIVO®) ist BMS unmittelbar von der vorliegenden Nutzenbewertung betroffen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

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)
Ab S. II.6 II 1.3 bis II 1.3.5 S II.11 und S. II.12 II 2 bis II.13	Anmerkung zur Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation: BMS stimmt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Annahme zu, dass im vorliegenden AWG die Entscheidung für eine neoadjuvante/perioperative Therapie der Patient:innen bereits getroffen wurde. Diese Annahme liegt auch der Nutzenbewertung des IQWiG zugrunde [3] Aus Sicht von BMS ist im vorliegenden AWG bei der Festlegung der Zielpopulation eine differenzierte Betrachtung der Patient:innen notwendig, für die die perioperative Behandlung eine passende Therapieoption darstellt [4]. 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 aktualisierten ESMO-Leitlinie sollten folgende Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden: Komorbiditäten, ECOG PS, Tumorstadium, Resektabilität, Risiken R1/R2-Resektion,	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9:</i> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die 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

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)
	Biomarker (EGFR, ALK, PD-L1), Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. • „Beim NSCLC im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.“ [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 preference, performance status (PS), comorbidities, biomarkers (EGFR, ALK, PD-L1) and local expertise.“ [6] 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.	– die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. <i>aus den Tragenden Gründen zu 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S. 9-10:</i> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, da der pharmazeutische Unternehmer Anteilswerte verwendet, die sich auf Lungenkarzinome ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen.

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)
	Fazit 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. 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 leitlinienübergreifenden Therapieempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht gerecht.	Zudem bezieht der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB in die Zielpopulation ein, obwohl diese nicht in die Zulassungsstudie RATIONALE 315 aufgenommen wurden. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 17. Oktober 2024). Diese Zahlen wurden auch im Verfahren zu Nivolumab (Beschluss vom 4. Dezember 2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22. Januar 2026) verwendet. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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. Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). Stand: 04.12.2025; 2025. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7563/2025-12-04_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1220.pdf, aufgerufen am 20.01.2026
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 2154, Tislelizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 17.12.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9230/2026-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Tislelizumab_D-1251.pdf, aufgerufen am 20.01.2026.
4. 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 20.01.2026.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 20.01.2026.
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

-

5.6 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Paul Bussilliat, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Tislelizumab (Tevimbra) von BeOne Medicines Germany GmbH veröffentlicht. Tislelizumab ist unter anderem zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best supportive Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1- Expression $\geq 1\%$) oder eine neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht keinen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar 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 zweck-mäßigen	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Tislelizumab, NSCLC
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab ist ein weiteres Verfahren zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Tislelizumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Tislelizumab als Monotherapie, für die adjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. 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. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Sub-populationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td>Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie bei PD-L1 $\geq 1\%$</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Basis der frühen Nutzenbewertung ist RATIONALE 315, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab neoadjuvant/adjuvant in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie versus Chemotherapie + Placebo. Die postoperative Therapie mit Tislelizumab erfolgte bis zu 8 Zyklen.				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie bei PD-L1 $\geq 1\%$	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9: Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	Pembrolizumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie Nivolumab, in Kombination mit Platin-basierter Therapie bei PD-L1 $\geq 1\%$	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Der pharmazeutische Unternehmer verzichtet weitgehend auf die Vorlage eines aussagekräftigen Dossiers. • Besondere Charakteristika der Patientenpopulation in RATIONALE 315 im Vergleich mit den anderen Zulassungsstudien in dieser Indikation sind: - höherer Anteil von Pat. im Stadium II - sehr hoher Anteil von Pat. mit Plattenepithelkarzinom - Einschluss von Pat. mit ALK-Translokation und sensibilisierenden EGFR-Mutationen - Einschluss von Pat. mit PD-L1-positiven und -negativen Karzinomen. - niedriger Anteil von Pat. mit Immuntherapie bei Rezidiv/Progress. • Tislelizumab führte zur signifikanten und nachhaltigen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. • Die Bewertung des klinischen Nutzens der vier zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren auf der Basis der jeweiligen Zulassungsstudie ergibt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale folgende Ergebnisse: ○ Durvalumab A ○ Nivolumab A ○ Pembrolizumab A ○ Tislelizumab A Die Ergebnisse von RATIONALE 315 unterstützen die Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Richtung der Integration einer perioperativen Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten direkter vergleichender Studien liegen nicht vor.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) <i>oder</i> – die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1, 2].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Aktuell ändern sich die Konzepte beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko durch Integration perioperativer, systemischer Therapie. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Jetzt wird die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen. Zugelassen sind - Durvalumab [3] - Nivolumab, beschränkt auf Pat. mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ [4, 5] - Pembrolizumab [6] - Tislelizumab [7]	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 5-8:</i> <u>[...] Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab und Vinorelbin zugelassen. zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prä-operative

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Ergebnisse der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.								(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: - Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026 - 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.	
Tabelle 2: Perioperative Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko									
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ³ (HR ⁴)	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)		
RATIONALE 315 [7, 8]	NSCLC, Stadien IIA – IIIB	Placebo	Tislelizumab	453		0,58 (0,43-0.79)	0,65 ⁷ p = 0,009		
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)		
	PD-L1 ≥1%			256		0,53 (0,36-0,76)			
	PD-L1 <1%			186		0,79 (0,52-1,21)			

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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;	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 gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko in den Tumorstadien IIA bis IIIB nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Immunchemotherapie 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 $\geq 1\%$) beziehungsweise die

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %). Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 $\geq 1\%$) sowie Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom 22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥ 1 %) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine 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 %) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. [...]

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)
	4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem früheren Therapiestandard. Aktuell ist Durvalumab ebenfalls in dieser Indikation zugelassen worden.	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 4-8:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als 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 $\geq 1\%$)

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>oder</i> – Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab 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:

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Durvalumab: Beschluss vom 22.01.2026 - 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA) 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko in den Tumorstadien IIA bis IIIB nach der Klassifikation der 8. Auflage der Union for International Cancer Control (UICC) 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.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(Nivolumab oder Pembrolizumab) kombiniert wird. Es wird von den Fachgesellschaften 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kombinierte Immunchemotherapie 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 $\geq 1\%$) beziehungsweise die Daten keinen Vorteil im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie zeigten (Patientengruppe: Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$). Bei den Wirkstoffen Nivolumab und Durvalumab 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Monotherapie eingesetzt werden. Nivolumab ist dabei nur für Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und Durvalumab für Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen zugelassen. In den entsprechenden Nutzenbewertungen zu Nivolumab (Beschluss vom 04.12.2025) und Durvalumab (Beschluss vom 22.01.2026) konnte jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Wirkstoffe wurden für diese Anwendungsgebiete erst vor kurzem zugelassen (Nivolumab: Zulassung am 15.05.2025, Durvalumab: Zulassung am 31.03.2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoptionen ist in der vorliegenden Therapiesituation noch nicht abschließend beurteilbar, so dass diese nicht

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 beziehungsweise Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC außerhalb der Immunchemotherapie 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Das beobachtende Abwarten umfasst die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Im Beschluss zu Durvalumab im gleichen Indikationsgebiet (Beschluss vom

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		22.01.2026) wurde in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) bestimmt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entsprach nach Einschätzung der im zugehörigen Stellungnahmeverfahren eingebundenen klinischen Experten dem aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Davon ausgehend erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie dementsprechend für den vorliegenden Beschluss anzupassen. Für den vorliegenden Beschluss wird in Hinblick auf die Therapieoption Nivolumab daher eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer

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)				
		platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.				
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 315, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen: <table><tr><td>Stadium II</td><td>40,4%</td></tr><tr><td>Stadium III</td><td>58,5%</td></tr></table>	Stadium II	40,4%	Stadium III	58,5%	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. <i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9:</i>
Stadium II	40,4%					
Stadium III	58,5%					

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Plattenepithelkarzinom 21% Nichtplattenepithelkarzinom 78% andere 1% Die Studie wurde vom Juni 2020 bis August 2022 in China durchgeführt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journal publiziert [7, 8].	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die 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 – die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
		platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.												
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tislelizumab 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. <table border="0"> <tr> <td>ESMO-MCBS v1.1</td> <td>Pembrolizumab NSCLC perioperativ</td> <td>A [9]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nivolumab NSCLC perioperativ</td> <td>A [10]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Durvalumab NSCLC perioperativ</td> <td>A [11]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tislelizumab</td> <td>A [12]</td> </tr> </table>	ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab NSCLC perioperativ	A [9]		Nivolumab NSCLC perioperativ	A [10]		Durvalumab NSCLC perioperativ	A [11]		Tislelizumab	A [12]	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 8-9:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet: <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko mit
ESMO-MCBS v1.1	Pembrolizumab NSCLC perioperativ	A [9]												
	Nivolumab NSCLC perioperativ	A [10]												
	Durvalumab NSCLC perioperativ	A [11]												
	Tislelizumab	A [12]												

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
	6. Kombinationstherapie Tislelizumab wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.	<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. 20-23:</i> 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.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 beziehungsweise § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- 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. <u>Kombinationspartner</u> Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerO 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.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit. <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> 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 Tevimbra (Tislelizumab); Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2025

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Die perioperative Gabe von Tislelizumab 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 verzichtet weitgehend auf die Einreichung eines aussagekräftigen Dossiers, da die Voraussetzung zum Vergleich mit der ZVT nicht gegeben sind. <u>Patientenpopulation</u> Die Patientenpopulation in RATIONALE 315 unterscheidet sich von den anderen Zulassungsstudien in dieser Indikation vor allem durch - höherer Anteil von Pat. im Stadium II - sehr hoher Anteil von Pat. mit Plattenepithelkarzinom, - Einschluss von Pat. mit ALK-Translokation und sensibilisierenden EGFR-Mutationen. - Einschluss von Pat. mit PD-L1-positiven und -negativen Karzinomen. <u>Therapie im Progress</u>	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 9:</i> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tevimbra ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden – die 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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Gesamtüberlebenszeit wurde in RATIONALE 315 signifikant verlängert. Die Therapie im Progress hat einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. In RATIONALE 315 erhielten nur 19.4% der Pat. im Placebo- und 12,8% im Verum-Arm eine nachfolgende Immuntherapie. <u>Nebenwirkungen</u> Im indirekten Vergleich sind die Nebenwirkungsraten vergleichbar, auch die Therapieabbruchraten. Die Ergebnisse von RATIONALE 315 unterstützen die Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Richtung der Integration einer perioperativen Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.	– die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab bestimmt. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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. Yue D, Wang W, Liu H, et al.: Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. Lancet Respir Med 13:119-129, 2024. DOI: [10.1016/S2213-2600\(24\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00269-8)
8. Wang C, Wang W, Liu H, et al.: Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized RATIONALE-315 trial. Ann Oncol Dec 2: S0923-7534(25)06287-8, 2025. DOI: [10.1016/j.annonc.2025.11.017](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.11.017)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
12. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Tislelizumab (D-1251)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2026
von 12:00 Uhr bis 12:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Stolskij

Herr Dr. Rakebrandt

Herr Dr. Pägelow

Frau Bauer

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Lübecker Onkologischen Schwerpunktpraxis**:

Herr Dr. Kistro

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

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

Frau Dr. Beis

Frau Dr. Mall

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

Frau Land

Frau Treffler

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können mit der dritten Anhörung zu Tislelizumab starten. Wir haben das Anwendungsgebiet NSCLC neoadjuvante Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 17. Dezember des vergangenen Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben vom pharmazeutischen Unternehmer BeOne Medicines Germany, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, Herr Dr. Kisro von der Lübecker Onkologischen Schwerpunktpraxis hat als klinischer Experte eine Stellungnahme abgegeben und als weitere pharmazeutische Unternehmen MSD Sharp & Dohme, Amgen und Bristol-Myers Squibb sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeOne Medicines Germany GmbH müssten anwesend sein Herr Stolskij, Herr Dr. Rakebrandt, Herr Dr. Pägelow und Frau Bauer, 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 – er ist auch jetzt nicht anwesend –, für die Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis Herr Dr. Kisro, für Amgen Frau Glas, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Beis und Frau Dr. Mall – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Land und Frau Treffler sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Stolskij, bitte.

Herr Stolskij (BeOne Medicines): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Trotz allem würde ich noch einmal das Team bitten, sich vorzustellen, damit Sie wissen, wer dann spricht.

Frau Bauer (BeOne Medicines): Guten Mittag, mein Name ist Anna-Lena Bauer. Ich bin aus der Abteilung Market Access und für das Dossier zuständig.

Herr Dr. Rakebrandt (BeOne Medicines): Schönen guten Tag, mein Name ist Nicolaus Rakebrandt. Ich bin aus der Medical Affairs Abteilung und verantwortlich für die medizinisch-wissenschaftlichen Inhalte.

Herr Dr. Pägelow (BeOne Medicines): Schönen guten Tag, mein Name ist Dennis Pägelow. Ich bin ebenfalls aus der Abteilung Market Access und unterstütze heute die Anhörung.

Herr Stolskij (BeOne Medicines): Vielen Dank ans Team. Auch wenn ich mich wiederhole, mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite den Bereich Market Access bei BeOne Medicines. – Sie haben es schon gesagt, Professor Hecken, Anhörung Nummer drei heute, und jetzt geht es um Tislelizumab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im perioperativen Setting. Ich gehe im Folgenden auf zwei Themenbereiche ein, zum einen: Was ist die perioperative Behandlung beim NSCLC, und was ist die zweckmäßige Vergleichstherapie? Im Anschluss möchte ich auf das Ziel der perioperativen Therapie eingehen und welchen Stellenwert Tislelizumab in diesem Anwendungsgebiet hat.

Was ist die perioperative Behandlung, und welche Vergleichstherapie ist sachgerecht? Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestand die Therapie lange Zeit aus der chirurgischen Entfernung des Tumors, die neoadjuvant oder adjuvant durch eine platinbasierte

Chemotherapie unterstützt werden konnte. Seit einigen Jahren können auch Immuncheckpoint-Inhibitoren neoadjuvant, adjuvant und perioperativ eingesetzt werden.

Während neo- oder adjuvante Therapien eigenständige Behandlungskonzepte darstellen, handelt es sich bei der perioperativen Therapie um ein ganzheitliches Therapiekonzept. Hier wird die neoadjuvante Immuntherapie nach erfolgter Resektion mit dem gleichen Wirkstoff in der adjuvanten Behandlung fortgeführt. Als ganzheitliches Konzept für die perioperative Behandlung stehen den Patientinnen und Patienten Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab und seit Kurzem auch unser Tislelizumab zur Verfügung.

Dementsprechend kann in unseren Augen die zweckmäßige Vergleichstherapie auch nur eine perioperative Therapie sein und nicht Best Supportive Care nach neoadjuvanter Gabe. Warum sehen wir das so? Die Europäische Arzneimittelagentur hat bei Nivolumab zwischen neoadjuvanter und perioperativer Therapie unterschieden. Unter 4.1 der Fachinformation von Nivolumab finden sich zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete. Selbst wenn der Stellenwert von Nivolumab im perioperativen Bereich noch nicht klar sein sollte, so erscheint es nicht sachgerecht, die neoadjuvante Gabe plus Best Supportive Care als Vergleichstherapie festzusetzen. In diesem Fall wäre allein Pembrolizumab zweckmäßige Vergleichstherapie.

Auch die unterschiedlichen Dosierungen von Nivolumab zeigen, dass es sich um zwei unterschiedliche Anwendungsgebiete handelt. Bei neoadjuvanter Gabe besteht die Therapie aus drei Zyklen, perioperativ sind es vier Zyklen in der neoadjuvanten Phase. Die Behandler müssen sich schon in der neoadjuvanten Phase für ein therapeutisches Konzept entscheiden. Wir können daher nicht nachvollziehen, warum Best Supportive Care im adjuvanten Setting als Vergleichstherapie festgesetzt wird.

Der zweite Themenbereich: Was ist das Ziel der Therapie, und welchen Mehrwert bietet Tislelizumab? 2022 wurden die ersten immunonkologischen Therapieansätze in diesem Anwendungsgebiet zugelassen. Damit haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für die Patientinnen und Patienten sehr verbessert; denn das Ziel der perioperativen Behandlung ist die Heilung. Was heißt das in diesem Anwendungsgebiet? Was möchte man erreichen? Es ist die pathologische Komplettremission, kurz PCR. Sie zählt zu den wichtigsten patientenbezogenen Prognosemarkern beim resezierbaren NSCLC. Die PCR bedeutet, dass keine lebenden Tumorzellen im Tumorgewebe mehr festgestellt werden können. Das ist für die Patientinnen und Patienten die Nachricht, die sie nach der Operation hören möchten. In der Realität leben die Patientinnen und Patienten mit PCR länger und bleiben länger ereignisfrei.

In unserer Studie, der RATIONALE 315, zeigte Tislelizumab mit Chemotherapie eine um das Achtfache erhöhte PCR-Rate gegenüber der Chemotherapie alleine. Das ist selbst für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren ein sehr hoher Wert und unterstreicht damit die hohe Wirksamkeit. Tislelizumab bietet mehr kurative Chancen, eine lange Zeit ohne Rezidive, insgesamt weniger Rezidive und eine bessere Langzeitperspektive und das bei einem bereits bekannten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil. – Damit komme ich zum Ende, und wir stehen Ihnen für Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stolskij, für diese Einführung. – ich habe abgeleitet aus Ihrer Einführung zwei Fragen an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sich die Zulassungsstudie RATIONALE 315 von anderen Zulassungsstudien in der in Rede stehenden Indikation hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulationen unterscheidet. Sie nennen hierbei unter anderem Tumorstadium, Tumorhistologie und Vorliegen von Treibermutationen. Uns interessiert, ob Sie hierzu etwas näher ausführen und erläutern könnten, inwieweit die Studienpopulation der RATIONALE 315 dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Zweiter Punkt, der sich aus der Einführung von Herrn Stolskij ergeben hat: zVT in der perioperativen Therapiesituation, wo Herr Stolskij sagt, hier sei kein Raum für Nivo, sondern

nur für Pembro. Vielleicht können Sie dazu im ersten Aufschlag auch etwas sagen. Damit werden wir uns sicher im weiteren Verlauf noch intensiver beschäftigen. Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie haben als erster die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole das, was wir in der Stellungnahme haben, und versuche, es ein wenig zu gewichten. Anschließend an die vorherige Anhörung: Ideal wäre eine direkt randomisierende Studie, weil wir sehen, dass das Kollektiv der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sehr heterogen ist. Das kommt jetzt so selbstverständlich herüber. Das wissen wir schon die gesamte Zeit. Das, was wir in unserer Stellungnahme hervorgehoben haben, ist, dass uns einige Charakteristika dieser Studie auffielen, die wir nicht nur für prognostisch, sondern auch therapiesteuernd halten. Insofern ist es schwierig, die Studien miteinander zu vergleichen.

Grundsätzlich ist das Stadium relevant, auch die Art, wie das Stadium erhoben wird. Hier ist ein etwas höherer Anteil von Patienten im Stadium II, also die mit etwas besserer Prognose dabei. Dagegen wiederum: Patienten mit Plattenepithelkarzinom sind etwas mehr dabei, von denen wir wissen, dass sie grundsätzlich sehr gut auf Immuntherapie ansprechen. Dafür wurden Patienten mit ALK-Translokation und sensibilisierenden EGFR-Mutationen eingeschlossen, bei denen wir ein Fragezeichen haben, ob die überhaupt auf PD-L1-Inhibitoren ansprechen. Das heißt, die Waagen gehen jeweils in beide Richtungen.

Wir haben mit Ihnen intensiv über Nivolumab und die Frage diskutiert, ob das für alle Patienten gelten darf oder ob Patienten mit niedriger PD-L1-Expression eine eigene therapiesteuernde Bedeutung haben. Hier sind beide eingeschlossen. Das entspricht dem der drei anderen Inhibitoren. Trotzdem ist es eine kritische Frage. Natürlich ist die Frage relevant, ob Patienten im Rezidiv oder bei Progress die Chance hatten, einen Immuncheckpoint-Inhibitor zu haben, weil das ebenfalls die Prognose beeinflussen kann.

Wir sind im Moment unsicher, inwieweit die erneute Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors nach einem Zeitintervall nach adjuvanter, neoadjuvanter Therapie wieder wirksam ist, und es spricht einiges dafür, trotzdem ist das eine offene Frage. Deshalb haben wir das so deutlich gemacht. Wir haben in unsere Stellungnahme auch die MCBS-Bewertung getan und gezeigt, dass in sich, selbst in ihrer eigenen Konsistenz, aber nicht indirekt vergleichend, alle die höchste Bewertung bekommen haben. Das heißt, wenn man sich alle Kriterien anschaut, vor allem Overall Survival, aber auch ereignisfreies Überleben, dann werden alle mit einem A bewertet. Es bleibt aber, das ist unser Wunsch, dass wir eine Information bekommen möchten, wem wir welches Präparat geben sollen, oder ist es wirklich egal? Das können wir nicht beantworten, weil die Studien so unterschiedlich sind. Dazu habe ich die Kriterien zusammengefasst.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann nur unterstützen, was Bernhard Wörmann gesagt hat. Ich möchte den Punkt noch etwas stärker pointieren: Bei der klassischen EGFR-Mutation und der ALK-Translokation würden wir eher von so einem Vorgehen abraten. Ich sage das unter anderem auch, weil es in dieser Studie schwierig herauszuarbeiten ist, aber es gibt Toxizitätsinteraktionen, wenn man zum Beispiel Osimertinib und Immuntherapie gibt. Das möchte man in der perioperativen Phase überhaupt nicht haben. Ich würde eher pointiert sagen, man müsste auf jeden Fall die Mutation bestimmen und diese Patienten herausnehmen. Es ist nur eine relativ kleine Gruppe von Patienten. Da bin ich sogar noch ein wenig strikter als das, was wir geschrieben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Dr. Kisro. Ich habe gesehen, Sie haben genickt. Möchten Sie etwas ergänzen?

Herr Dr. Kisro (Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis): Ich stimme den Ausführungen von Herrn Wörmann und Herrn Eberhardt absolut zu. Das sind die Kritikpunkte, die man daran

haben kann. In unserem Versorgungsalltag würde man diese Treibermutationen, die wir jetzt erheben, weil wir wissen, dass wir in der Adjuvanz mit den TKI arbeiten, die wissen wir schon vor einer Operation in aller Regel, dass diese Patienten wahrscheinlich nicht von Checkpoint-Inhibitoren profitieren. Das sehen wir aus allen anderen klinischen Daten. Von daher würde ich diese Gruppe auch ausnehmen.

Die grundsätzliche Frage, die sich hier stellt, ist für mich weniger: Ist das Tislelizumab genauso wirksam wie Pembrolizumab, wie Durvalumab? Davon würde ich in den entsprechenden Settings eher ausgehen, weil das Molekül wahrscheinlich das Best-in-Class-Molekül ist. Die Designs sind nicht ganz identisch, aber sie sind grundsätzlich vom Konzept her vergleichbar. Wir wissen aus vielen Entitäten, nicht nur vom Bronchialkarzinom, dass die neoadjuvante Phase wahrscheinlich sogar die wichtigste Komponente darstellt. Wir sehen das beim Melanom, wir sehen das bei dem mikrosatelliteninstabilen kolorektalen Karzinom. Da wird wahrscheinlich einer der größten Effekte erzielt. Ob es nun drei oder vier Kurse sein müssen, wissen wir schlicht und einfach nicht.

Ich glaube, die wichtigste Frage, die sich stellt, aber keine dieser Studien beantwortet, weil sie keine bewusst adressiert haben, ist: Wie viel hat die Adjuvanz an Bedeutung? Dass vorn sehr viel erzielt wird, wissen wir, weil die Lymphknotenstationen als der Treiber, der das ganze Geschehen in Gang bringt, noch vorhanden sind. Hinterher wissen wir, es gibt wahrscheinlich Patienten, die keine weitere Therapie brauchen, möglicherweise die mit der PCR- und CT-DNA-negativ. Aber im Alltag erfassen wir das nicht. Die, die nicht angesprochen haben, werden wahrscheinlich auch von der Weiterführung nicht profitieren. Aber keine dieser Studien hat diese relevante Frage jemals adressiert, weder die CheckMate 77T, noch die KEYNOTE-671, noch die AEGEAN, weil es brutal gesagt, die Firmen nicht interessiert, diese Frage zu klären; denn es könnte dabei herauskommen, dass hinterher sechs Monate weitere Therapie, die den größten Kostenblock darstellt und die größte Nebenwirkungskomponente bringt, nichts bringt. Insofern ist diese Kritik auch der RATIONALE-315 gegenüber absolut korrekt. Aber sie ist leider im Kontext aller anderen zulassungsrelevanten Studien identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kisro. – Herr Rakebrandt vom pU hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Rakebrandt.

Herr Dr. Rakebrandt (BeOne Medicines): Ich möchte eine kurze Ergänzung zu den Einschlüssen von Patientinnen und Patienten mit Mutationen geben. Die Einschlusskriterien waren so, dass Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom EGFR-Mutation-negativ sein mussten. Das ist die Patientengruppe, die den höchsten Anteil an Mutationen hatte. Das heißt, die waren aus der Studie ausgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rakebrandt. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat keinen Zusatznutzen festgestellt, da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde. Daher die Frage: Ist es geplant, eine direkt vergleichende Studie gegenüber einem anderen Checkpoint-Inhibitor durchzuführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bauer, bitte.

Frau Bauer (BeOne Medicines): Momentan ist keine weitere Studie geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen, Anregungen, Bemerkungen? – Ich sehe keine mehr. Dann sind wir fast noch kürzer als bei der vorherigen Anhörung. Herr Stolskij, Sie haben das Wort für eine Zusammenfassung. Bitte schön.

Herr Stolskij (BeOne Medicines): Vielen Dank. Auch auf die Gefahr hin, dass ich mich hier wiederhole, aber BSC im adjuvanten Setting kann für Tislelizumab in unseren Augen nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie sein. Ich möchte Ihnen, Professor Hecken, ungern widersprechen, aber Sie haben mein Eingangsstatement so zusammengefasst, dass ich sage,

Nivolumab ist nicht zVT, während es Pembrolizumab ist. Nivolumab ist im neoadjuvanten Setting zugelassen. Die andere Zulassung von Nivolumab ist, Nivolumab ist im neoadjuvanten und adjuvanten Setting zugelassen. Das wird aber hier nicht als zVT gesehen, weil der Stellenwert noch nicht relevant ist. – Das als Zusammenfassung.

Warum sehen wir das aber so? Niemand kann in die Zukunft sehen, weder wir noch der Arzt noch der Patient. Es mag durchaus sein, dass nach der Operation eine Reevaluation bezüglich der Notwendigkeit der weiteren Therapie erfolgen muss. Herr Dr. Kisro, Sie haben es gesagt, die Daten dafür liefert diese Studie nicht. Aber ob eine weitere Therapie erfolgt oder nicht, ist eine patientenindividuelle Entscheidung. Wenn man es rein formal ansehen möchte, dann vergleicht man nur perioperative Therapien miteinander. Dementsprechend können nur perioperative Therapien zVT sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir die drei Anhörungen beenden. Wir werden das diskutieren, wobei, wie gesagt, die Datenlage so ist, wie sie ist. Vor diesem Hintergrund ist der weitere Gang der Dinge eher prädestiniert. Ich bedanke mich, unterbreche die Sitzung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:19 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2024-B-331 Tislelizumab

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

Tislelizumab

[zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie - Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023 - Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024 - Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tislelizumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.
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 ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).

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

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-331 (Tislelizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	48
Referenzen	51

Abkürzungsverzeichnis

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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LoE	Level of Evidence
LRFS	Local-regional recurrence survival
MPR	major pathological response
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
pCR	pathologic complete response
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Als neoadjuvante Behandlung und adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positivem) NSCLC.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2585 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 18 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Banna, G. L. et al., 2024 [1].

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.

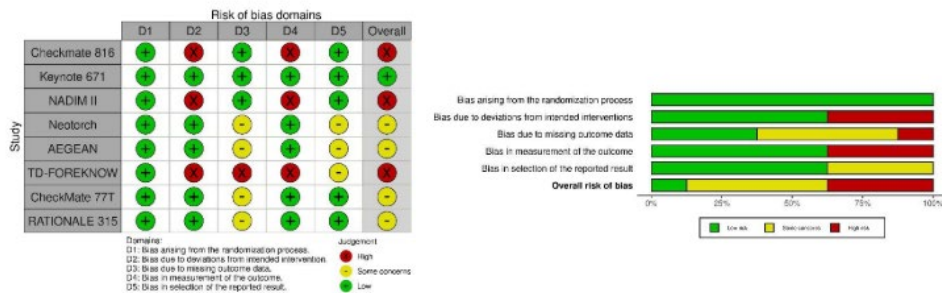
Table. Main Characteristics of Included Neoadjuvant ICI-Chemotherapy Randomized Clinical Trials and Outcomes of Interest

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; Neotorch (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
Provençio 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 77T (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.

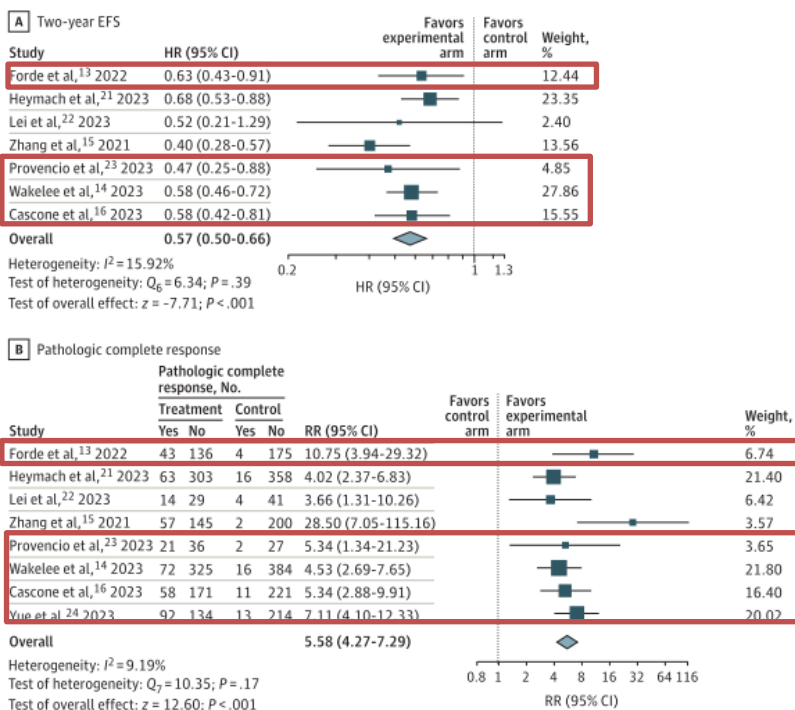
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

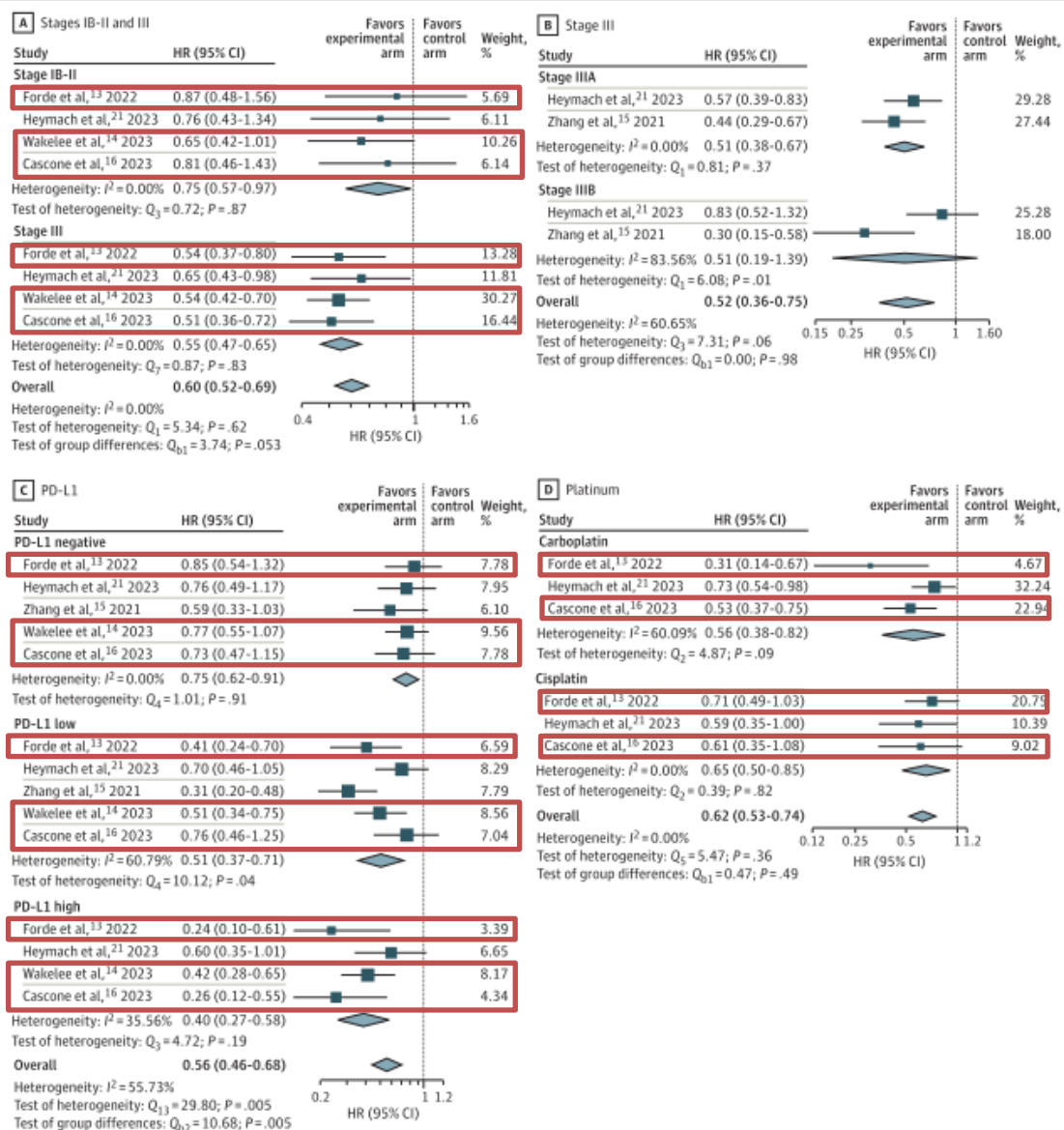
Anmerkung: Darstellung fokussiert auf die Studien mit zugelassenen Wirkstoffen. Diese sind markiert.

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 derselben Schlussfolgerung vor:

- Zhang, W. et al., 2024 [17]
- Zhang, S. L. et al., 2024 [16]
- Zhang, W. et al., 2024 [18]

Papaportfyriou, A. et al., 2024 [10].

Comparative efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy with Nivolumab vs. Pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety profiles of nivolumab and pembrolizumab when used as neoadjuvant treatments in NSCLC.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with NSCLC

Intervention/Komparator:

- nivolumab versus pembrolizumab

Endpunkte:

- major pathological response and complete pathological response; Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Wiley Online Library, ProQuest Dissertations and Theses Global, and Google Scholar from 2013 to 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies of intervention (ROBINS-I tool) / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/ Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Summary of the key characteristics of included studies in the systematic review.

Authors, Ref.	Methods	Participants	Interventions	Primary Outcomes	Outcomes for the Efficacy of Nivolumab vs. Pembrolizumab	Secondary Outcomes - PD-L1 Staining
Long Jiang, et al, 2021 [27]	RCS. pCR was defined as 0% viable tumor cells in residual tumor, while major pathological response as 10% remaining.	31 NSCLC Patients stage IIA (1), IIB (4), IIIA (16), IIIB (10)	Neoadjuvant chemoimmunotherapy (27) or immunotherapy alone (4) with Pembrolizumab (15) or Nivolumab (16).	Analysis of surgical perspective outcome data after neoadjuvant immunotherapy followed by surgery for resectable NSCLC.	Pembrolizumab MPR (5/15 = 33%). Nivolumab MPR (7/16 = 43%).	PD-L1 < 1%: 10/31. PD-L1 > 1%: 12/31. unknown PD-L1 status: 9/31. MPR in PD-L1 < 1%: 5/22. MPR in PD-L1 > 1%: 3/22.
Rui Han, et al., 2023 [28]	RCS. Pathological assessment according to the multidisciplinary recommendations of the IASLC (MPR < 10% viable tumor cells, pCR: 0%).	29 NSCLC Patients stage III (23), stage IV (6)	Neoadjuvant Chemoimmunotherapy with Pembrolizumab (6), Nivolumab (5), Sunitinib and Tislelizumab (18).	Clinical features of patients with good pathological response to neoadjuvant chemoimmunotherapy and potential biomarkers that discriminate population sensitivity to this therapy.	Pembrolizumab cPR (3/6 = 50%) & MPR (2/6 = 33%). Nivolumab cPR (5/5 = 100%).	Treated patients had either > 1% (7/11) or unknown (4/11) PD-L1 status.
Junqi Wu, et al., 2022 [29]	RCS. MPR: no more than 10% viable tumor cells, pCR: the absence of viable tumor cells in all slides. In addition, tumor bed without any characteristic of treatment related response was classified as NR. The presence of treatment-associated necrosis or fibrotic tissue while vital tumors cells > 10% was labeled PR.	76 Patients with NSCLC: Stage IB-1, Stage IIB-5, Stage IIIA: 41, Stage IIIB: 29.	Chemoimmunotherapy with Nivolumab: 34. Chemoimmunotherapy with Pembrolizumab: 42.	The feasibility, safety, and antitumor activity of pembrolizumab or nivolumab plus chemotherapy in treatment-naïve and driver mutation negative patients with potentially resectable NSCLC.	Pembrolizumab MPR: 13/42 = 31%. pCR: 17/42 = 40%, PR: 8/42. NR: 4/42. Nivolumab MPR: 8/34 = 23%. pCR: 11/34 = 32%, PR: 13/34, NR: 2/34.	PD-L1 < 1% with Pembrolizumab: 19/42. PD-L1 > 1% with Pembrolizumab: 18/42 = 43%. PD-L1 < 1% with Nivolumab: 11/34. PD-L1 > 1% with Nivolumab: 17/34 = 50%.
Zhi-Yong Chen, et al., 2022 [30]	RCS. MPR is defined as ≤ 10% of the viable tumor.	44 Patients with NSCLC II-III Stage	Immunotherapy +/- chemotherapy: 29 Pat. with Nivolumab, 8 Pat. with Pembrolizumab.	The association of the dynamic changes in PET/CT with MPR in patients receiving different preoperative immunotherapies.	21/29 = 72% MPR with Nivolumab. 4/8 = 50% MPR with Pembrolizumab.	All patients had > 1% PD-L1 status.

Qualität der Studien:

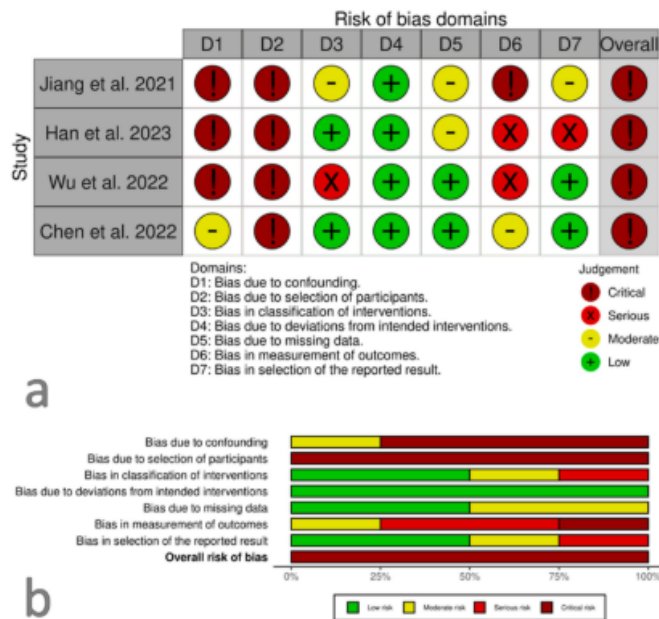


Figure 3. Risk of bias summary plots using the ROBINS-I tool. Panel (a) displays the risk of bias evaluated for each individual study included in the systematic review [27–30]. Panel (b) illustrates the risk of bias according to each domain assessed using the ROBINS-I tool, providing a comprehensive view of the potential biases affecting the study results.

- **Risk of Bias across Studies:** The quality of evidence for all outcomes was assessed as ranging from moderate to very low. The main reasons for downgrading the quality of evidence pertained to: (1) the inclusion of non-randomized studies with serious methodological issues, (2) the indirectness attributed to the presence of a different timeframe of immunotherapy received before radical surgery, whereas a direct comparison of pembrolizumab vs. nivolumab's effectiveness was not the primary outcome of the included studies, and (3) the imprecision of estimates due to narrative synthesis. This means that further research with well-designed studies is very likely to have an important impact and is likely to change our current estimates of effect.

Studienergebnisse:

- Except for the study by Chen et al., where a significant disparity in patient numbers was observed between the pembrolizumab (8 patients) and nivolumab (29 patients) groups, the remaining studies had a relatively equal distribution of patients across both treatment groups.
- Regarding the major pathological response (MPR) rates for pembrolizumab were 33% in studies by Jiang et al. and Han et al., and 31% and 50% in the studies by Wu et al. and Chen et al., respectively.
- For nivolumab, the MPR rates were 43%, 23%, and 72% in the studies by Jiang et al., Wu et al., and Chen et al., respectively. Complete pathological response (CPR) was reported in the studies by Han et al. and Wu et al., achieving rates of 50% and 40% in the pembrolizumab group and 100% and 32% in the nivolumab group, respectively.
- As a secondary outcome, PD-L1 expression levels greater than 1% were found in 43% and 50% of patients receiving pembrolizumab and nivolumab, respectively, in the study by Wu et al. In the studies by Jiang et al. and Han et al., PD-L1 expression greater than 1% was observed in 38% and 63% of all patients, respectively, while in the study by Chen et al., all patients exhibited PD-L1 expression over 1%.

- Regarding safety, the studies by Jiang et al. and Wu et al. noted no significant differences in mortality and major postoperative complications compared to studies involving adjuvant immunotherapy. Major complications from immunotherapy reported as grade 3 from the study of Wu et al. included neutropenia (4/42 and 3/34 for the pembrolizumab and nivolumab groups, respectively), increased aminotransferases (1/42 and 4/34), skin rash (3/42 and 1/34), anemia (3/42 and 2/34), hyponatremia (1/42 and 1/34), and urinary tract infections (0/42 and 1/34).

Fazit der Autoren

This systematic review has confirmed the safety of neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable NSCLC. Patients with locally advanced tumors are often ideal candidates for neoadjuvant treatments, which can potentially reduce tumor size and subsequently lessen the extent of the lung resection required. The efficacy of neoadjuvant immunotherapy should be evaluated by a multidisciplinary tumor board to ensure comprehensive patient care. In cases with technical challenges related to tumor resection, minimally invasive techniques proved beneficial and were successfully implemented without leading to significant postoperative complications. There were no instances of excessive or unexpected adverse effects, and, notably, no postoperative mortality was reported. These findings underline the potential of neoadjuvant immunotherapy not only to facilitate surgical outcomes, but also to maintain a high safety profile, even in complex clinical scenarios. For future practice, it is crucial to continue monitoring the long-term outcomes and further investigate the impact of neoadjuvant immunotherapy on patient survival and quality of life. This will help to solidify its role in the standard treatment regimen for NSCLC.

Wang Z et al., 2022 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

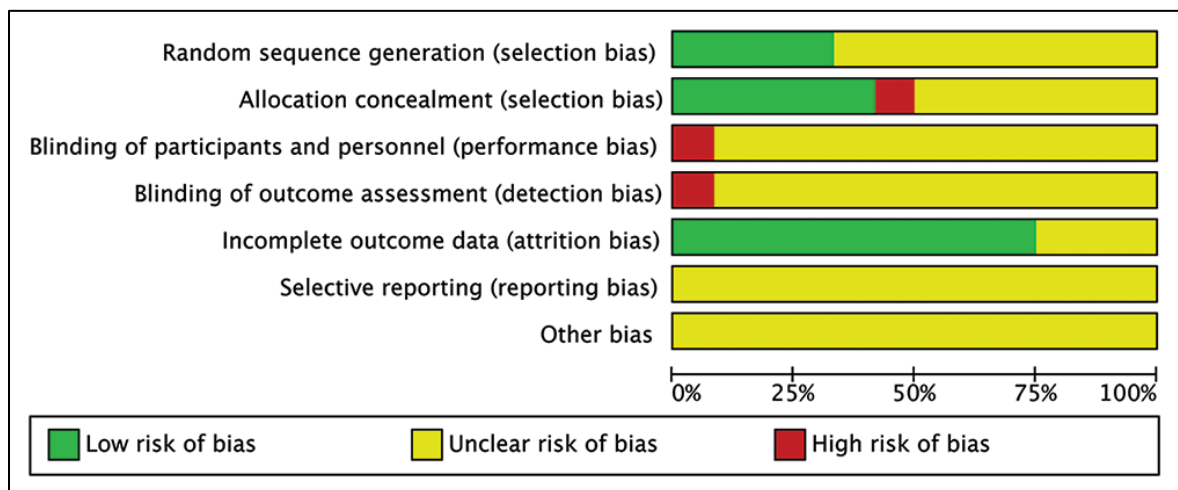
Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Lei T et al., 2021 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1318)

Charakteristika der Population:

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

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique	Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS	OS	LRFS
								HR	HR	HR
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39	–	without chemotherapy	NA	–	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07
				52	megavoltage x-ray /Cobalt			–		
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	–	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA
				18	–			–		
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	66	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48(0.28–0.83), P = 0.009
				69	–			–		
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (38–78)	51	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA
				50	–			–		
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	184	3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03
				180	–			–		
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	252	3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA
				249	–			–		

NA, not available.

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

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

NA, not available.

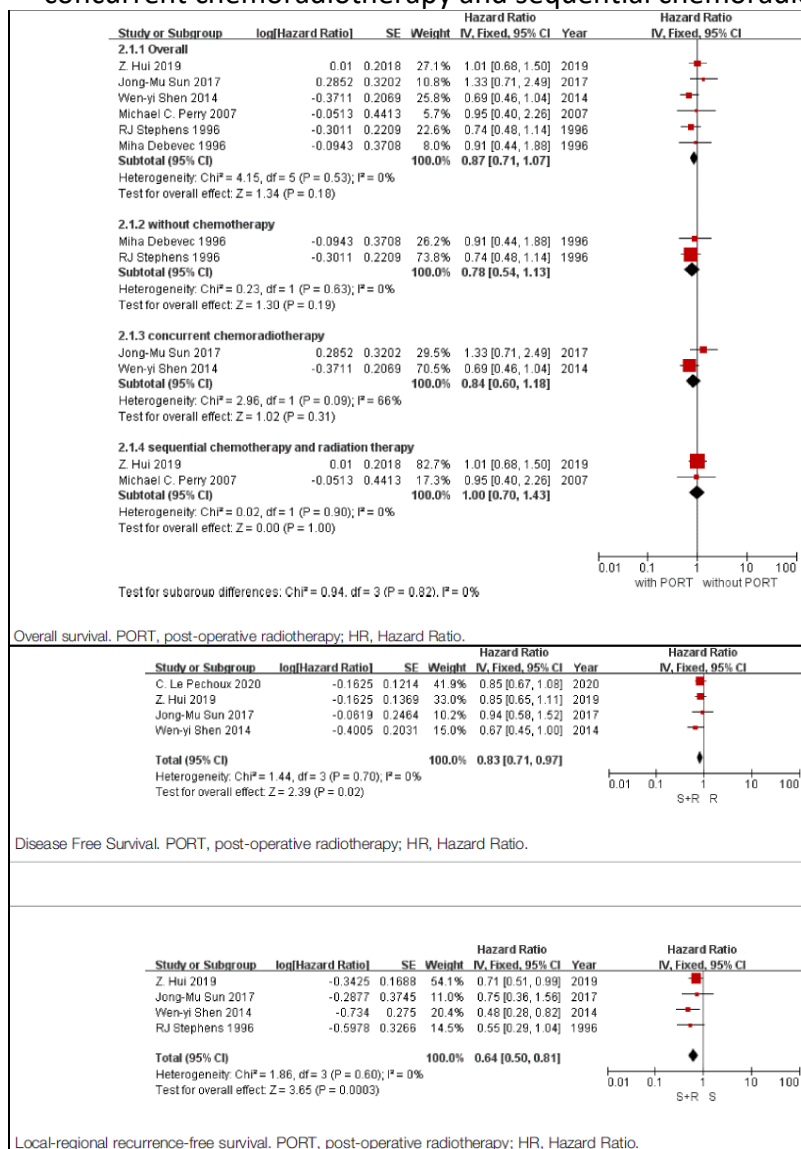
Qualität der Studien:

FIGURE 2 | Risk of bias assessment of included studies.

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

Studienergebnisse:

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



Fazit der Autoren

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

Zhang C et al., 2021 [15].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- neoadjuvant immunotherapy

Komparator:

- standard neoadjuvant chemotherapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

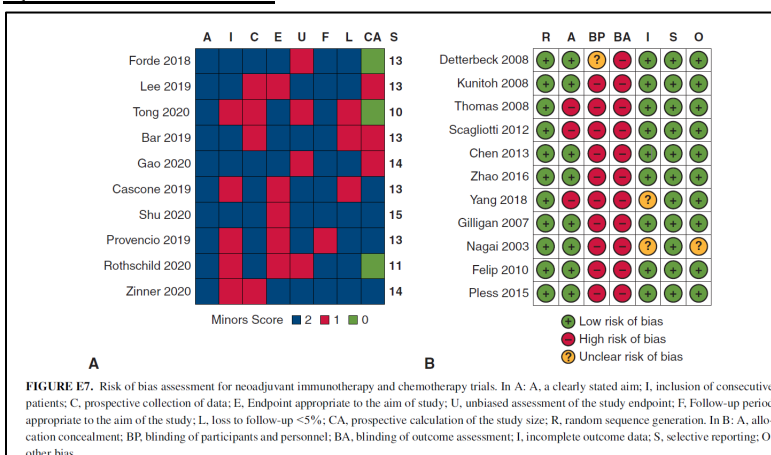
- All included NeoCT trials used cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy as neoadjuvant regimens.
- Specifically, the included NeoIO trials included 6 PD-1/PD-L1-based single-agent trials and 5 immunotherapy combination cohorts; the NEOSTARtrial contained both single-agent and dual-agent immunotherapy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

TABLE 1. Summary of included neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials

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

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Pang L-L et al., 2022 [9].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/ Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANITA	+	+	?	?	+	+	?
Big-lung-trial	+	+	?	?	+	+	?
CALGB9633	?	?	?	?	+	+	?
CSLC0201	?	?	?	?	?	?	?
Enriquez-Felip 2010	+	+	?	?	+	+	?
Fabrice-Bartel 2015	?	?	?	?	+	+	?
Gerold-Schmid-Binder 2015	?	?	?	?	+	+	?
HOTO703	+	+	?	?	+	+	?
IALT	+	+	?	?	+	+	?
JBR.10	?	?	?	?	+	+	?
JCOG9304	+	+	?	?	+	+	?
Jing-Wang	+	+	?	?	+	+	?
JIPANG	+	+	?	?	+	+	?
Maro-Roseili 2006	+	+	?	?	+	+	?
Mitsuo-Ohta1993	+	+	?	?	+	+	?
Quyang-chen 2015	?	?	?	?	+	+	?
TORG603	+	+	?	?	+	+	?
TREAT	?	?	?	?	+	+	?
Yanzhuo-Yang 2012	+	+	?	?	+	+	?
Zhiwei-Chen 2017	?	?	?	?	+	+	?

Studienergebnisse:

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

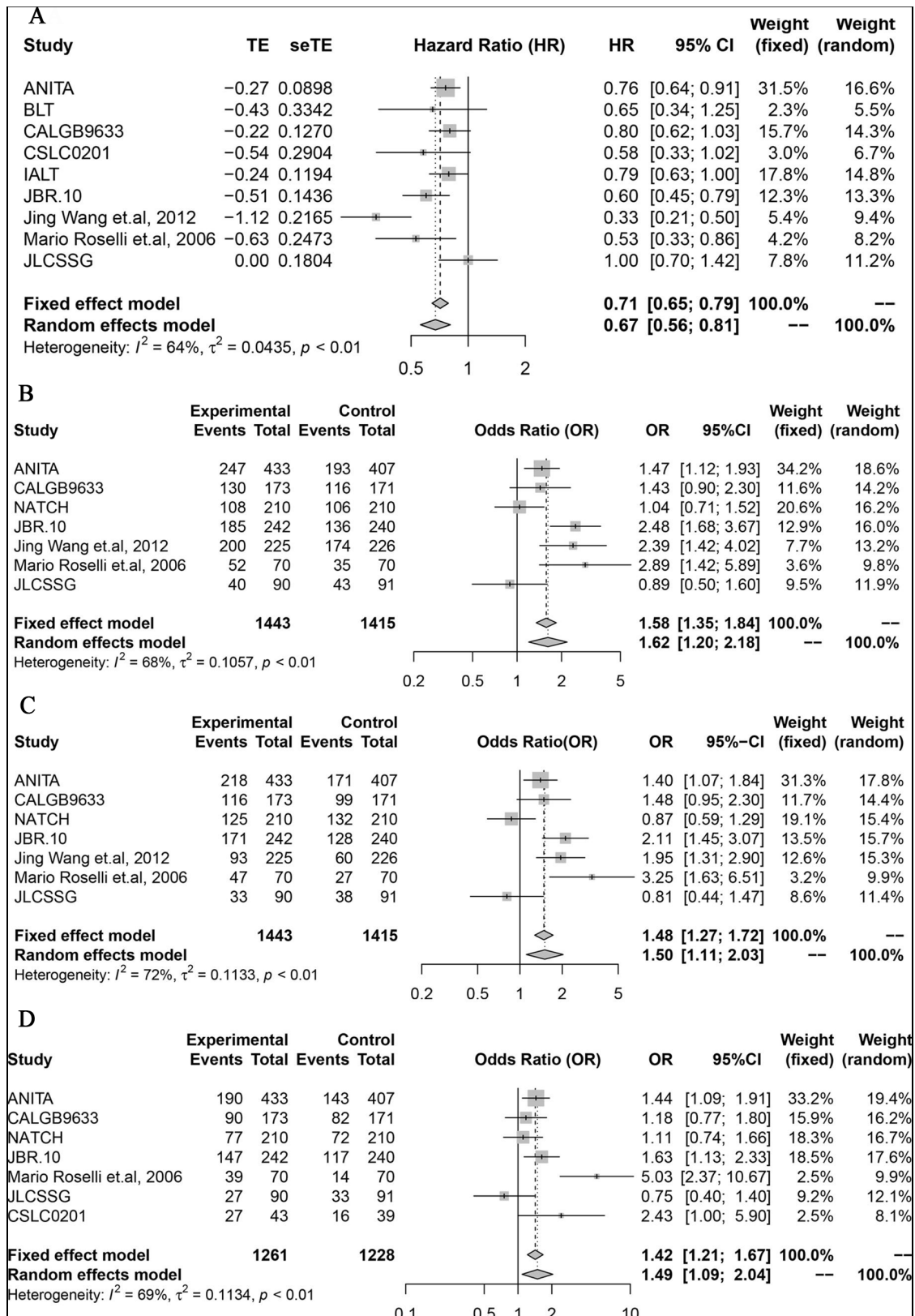


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation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

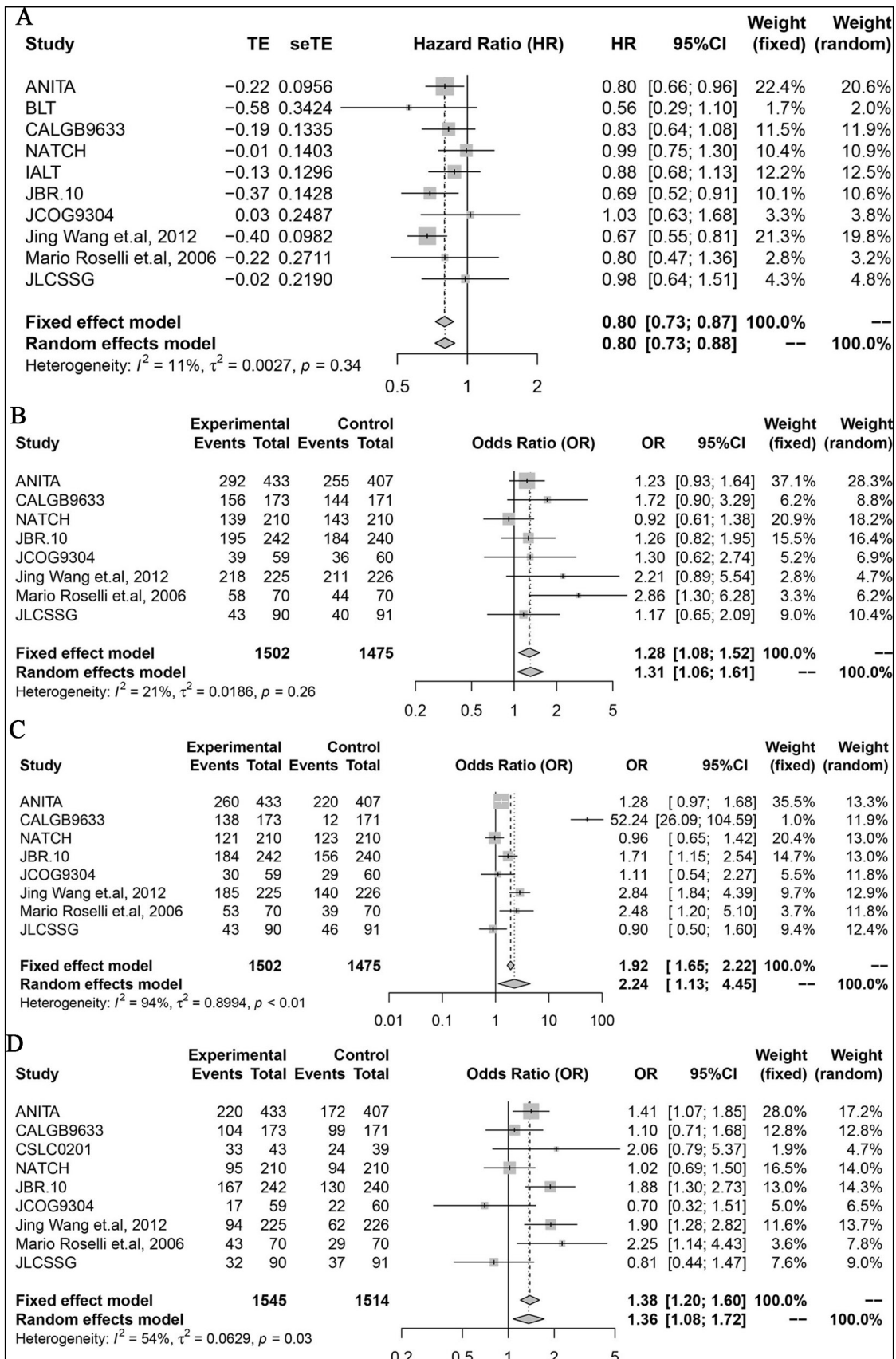


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D)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

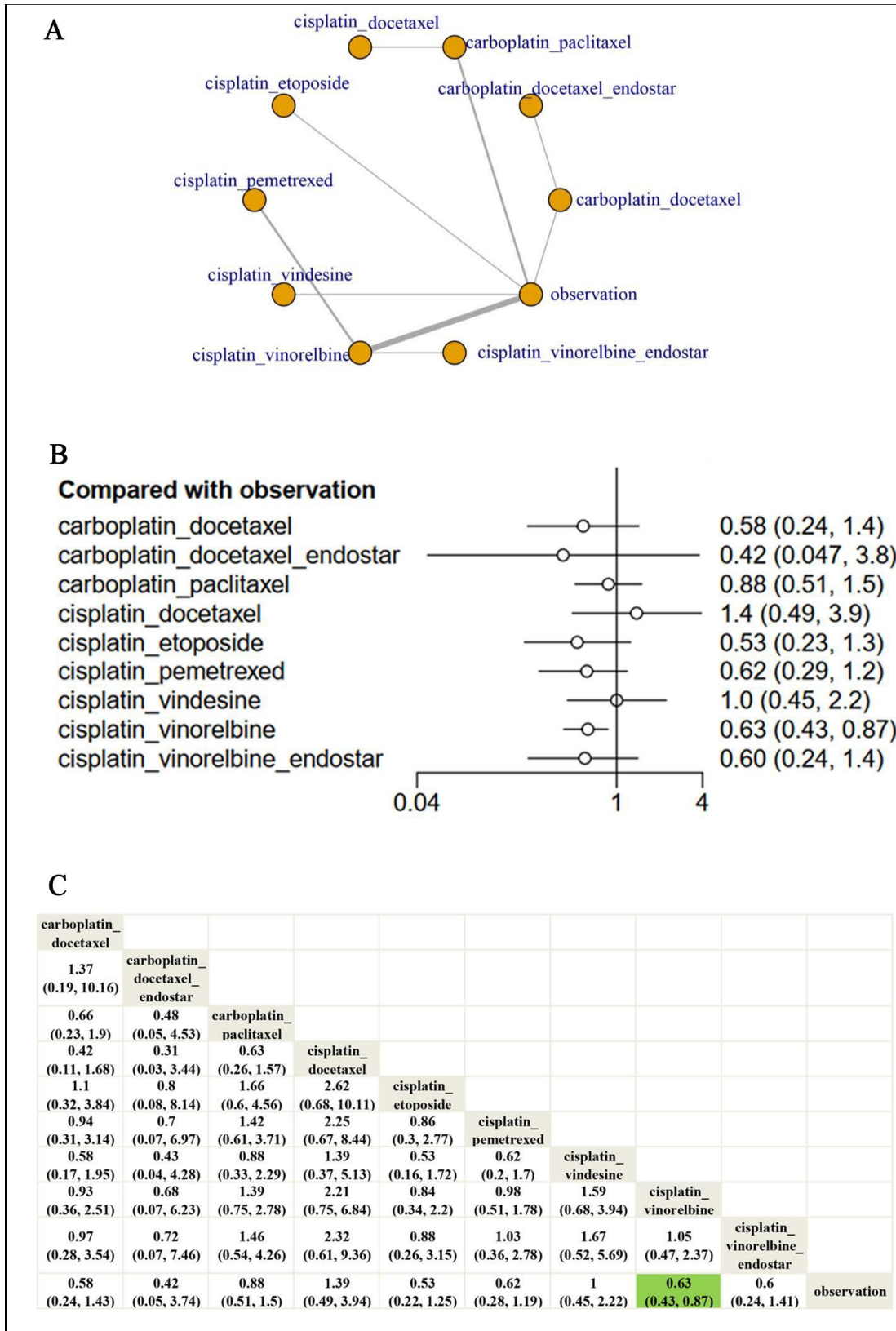


Figure 5 (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Wang L et al., 2023 [13].

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.

Li, D. et al., 2022 [7].

The effect of adjuvant chemoradiotherapy on survival after R0 resection for stage III-N2 nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to answer whether adjuvant postoperative chemoradiotherapy (POCRT) can bring survival benefits to patients with stage III-N2 nonsmall cell lung cancer after R0 resection.

Methodik

Population:

- patients with pathologically diagnosed stage III-N2 NSCLC, underwent R0 resection

Intervention:

- adjuvant POCRT group

Komparator:

- POCT group alone

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, and DMFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to June 25, 2021, the databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale / NOS scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies / 8959 patients (3356 patients received POCRT and 5603 patients received POCT alone)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 3
Basic characteristics of the included literature.

Study	Number of patients	Region	Research design	POCRT / POCT	Median radiation dose	Radiotherapy technique	Median follow-up time (mo)	Stage	Main outcome indicators
W Wei 2020	183	China	Retrospective	78/105	50Gy	IMRT	38	III-N2	②⑤
HH Dai 2011	221	China	Retrospective	96/125	NA	3DCRT and 2DRT	35.1	IIIA-N2	①②③④⑤⑥
Kim 2014	219	Korea	Retrospective	41/178	54Gy	3DCRT and 2DRT	NA	III-N2	②④
LY Su 2019	175	China	Retrospective	60/115	NA	3DCRT and IMRT	48	III-N2	①②⑦
Y Liu 2013	126	China	Retrospective	70/56	52Gy	3DCRT and IMRT	27.8	IIIA-N2	①②
JT Wu 2009	48	China	RCT	24/24	NA	3DCRT	NA	IIIA-N2	①③
CY Mao 2010	100	China	Retrospective	40/60	NA	3DCRT and 2DRT	NA	IIIA-N2	①②
X Zhang 2010	52	China	Retrospective	29/21	NA	3DCRT	28.5	III-N2	①
YL Li 2018	97	China	Retrospective	33/64	55Gy	3DCRT	29	IIIA-N2	②⑥
W Han 2017	313	China	Retrospective	23/90	50Gy	3DCRT and IMRT	38.8	IIIA-N2	①②
Zou 2010	183	China	Retrospective	104/79	50Gy	3DCRT and 2DRT and IMRT	72	III-N2	②④⑤
L Deng 2018	804	China	Retrospective	276/528	50 Gy	3DCRT and IMRT	32.07	IIIA-N2	②④⑤⑥
Perry 2007	37	America	RCT	19/18	NA	NA	41.5	IIIA-N2	①
WY Shen 2014	137	China	RCT	66/69	NA	3DCRT and IMRT	45	IIIA-N2	②④
W Feng 2015	357	China	Retrospective	70/287	50.4Gy	3DCRT	NA	IIIA-N2	①②③④⑥
F Gao 2020	2479	China	Retrospective	1290/1189	NA	NA	NA	IIIA-N2	②
M. Chen 2020	440	China	Retrospective	223/217	50.0Gy	3DCRT and IMRT	NA	III-N2	⑦⑧
Douillard 2008	118	America	Retrospective	48/70	NA	NA	NA	III-N2	②
ZG Hui 2021	310	China	RCT	140/170	50.0Gy	3DCRT and IMRT	NA	IIIA-N2	①②③④
JM Sun 2017	101	Korea	RCT	52/50	50.0Gy	3DCRT	NA	III-N2	①②③④
Alex Herskovic 2017	2691	America	Retrospective	516/2175	NA	NA	32.23	IIIA-N2	①②
Hyojung Park 2016	135	Korea	Retrospective	64/71	50.0Gy	3DCRT	NA	III-N2	①②③④⑤⑥

Notes: 2DRT = two-dimensional general radiotherapy, 3DCRT = three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT = intensity modulated radiotherapy, ① 3-year overall survival, ② 5-year overall survival, ③ 3-year Disease-free survival, ④ 5-year Disease-free survival, ⑤ 5-year locoregional recurrence-free survival, ⑥ 5-year distant metastasis-free survival, ⑦ 3-year overall survival (N2 single station lymph node metastasis), ⑧ 3-year overall survival (N2 multiple stations lymph node metastasis).

Qualität der Studien:

- all studies were of high quality

Table 1
The included randomized controlled trials were scored according to the Jadad scale.

Author	Published date	Randomization	Blind	Withdrawal and loss of follow-up	Total score
Perry	2007	2	1	0	3
WY Shen	2014	2	1	0	3
JT Wu	2009	2	1	1	4
ZG Hui	2021	2	2	1	5
JM Sun	2017	2	1	1	4

Table 2

The included retrospective studies were scored according to the NOS scale.

Category	Entries	Study																
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰
Section	Representation of the exposure cohort	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	Representation of the nonexposed cohort	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	Determination of exposure	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Comparability	No outcome event occurred before the study began	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	Comparability of cases and controls on the basis of the design and analysis	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	Results determination method	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Outcome	Adequate follow-up time	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	Complete follow-up	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Total scores		7	7	6	7	7	6	7	7	7	7	7	6	6	6	6	7	6

Notes: ① Wei W; ② HH Dai; ③ Kim; ④ LY Su; ⑤ Y Liu; ⑥ CY Mao; ⑦ L Deng; ⑧ X Zhang; ⑨ YL Li; ⑩ W Han; ⑪ Zou; ⑫ Wen Feng; ⑬ Fei Gao; ⑭ J Jin; ⑮ Douillard; ⑯ Alex Herskovic; ⑰ Hyojung Park.

Studienergebnisse:

- meta-analysis showed that POCRT could improve 3 and 5 years overall survival (OS) rate (OR = 1.52, 95%CI: 1.05–2.20; OR = 1.30, 95%CI: 1.16–1.46), 3 and 5 years disease-free survival (DFS) rate (OR = 1.34, 95%CI: 1.01–1.76; OR = 1.74, 95%CI: 1.43–2.12), and 5-year locoregional recurrence-free survival (LRFS) rate (OR = 2.69, 95%CI: 1.76–4.11) in patients with stage III-N2 nonsmall cell lung cancer compared with adjuvant postoperative chemotherapy (POCT) alone.
- No improvement in 5-year distant metastasis-free survival (DMFS) rate (OR = 1.14, 95%CI: 0.52–2.52).
- The results of subgroup analysis showed that postoperative sequential chemoradiotherapy could improve the 3 and 5 years OS rate (OR = 2.06, 95%CI: 1.22–3.46; OR = 1.39, 95%CI: 1.21–1.59).
- Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) can improve the 3 and 5 years OS rate (OR = 1.80, 95%CI: 1.09–2.99; OR = 1.31, 95%CI: 1.04–1.66).
- POCRT could improve the 3-year OS rate (OR = 1.88, 95%CI: 1.21–2.92) in patients with N2 single-station lymph node metastasis compared with POCT alone.

Fazit der Autoren

In conclusion, Compared with POCT alone, adjuvant POCRT can significantly improve the overall survival rate of patients with NSCLC after R0 resection of stage III-N2, especially in patients with N2 single-station lymph node metastasis. Accurate radiotherapy techniques such as 3DCRT or IMRT are recommended, and postoperative sequential chemoradiotherapy is the best treatment mode.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [5,6]

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

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

Tabelle 8: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

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

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.3 Präoperative Systemtherapie

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

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

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

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

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

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

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

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

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

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

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

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

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

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

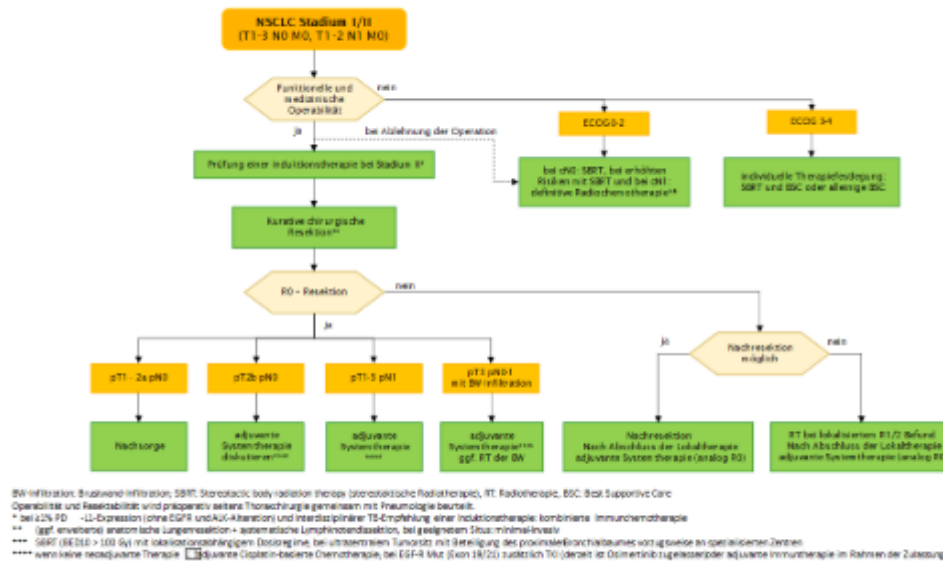


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

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

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[778], [779], [780], [781], [782], [689], [783], [663], [708], [677], [680], [681], [666], [784]	
	Starker Konsens	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[793], [781], [782], [788], [789], [790], [791], [792], [793], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [677], [680], [681], [666], [688], [802], [768], [803], [784]	
	Starker Konsens	

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

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2a	[703] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] , [827] , [828] , [829] , [614] , [352] , [619] , [693] , [807] , [830]	
	Starker Konsens	
8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

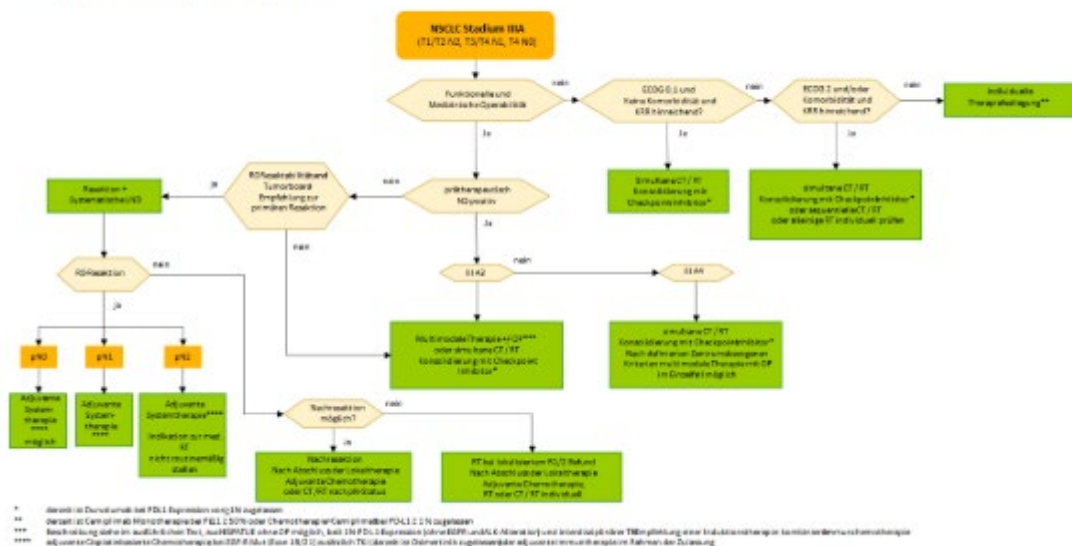


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

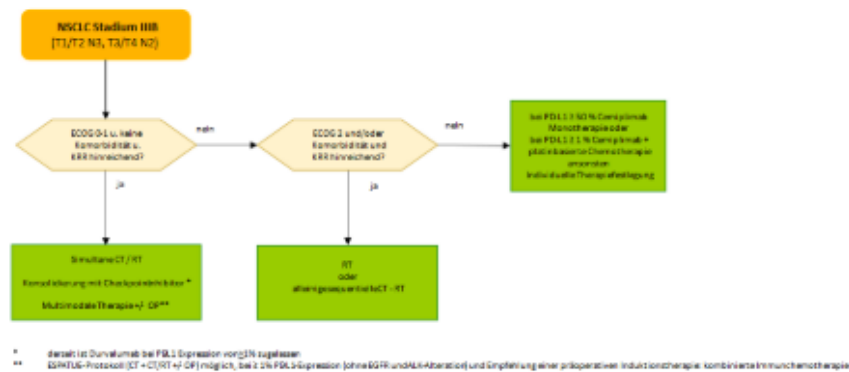


Abbildung 15: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch

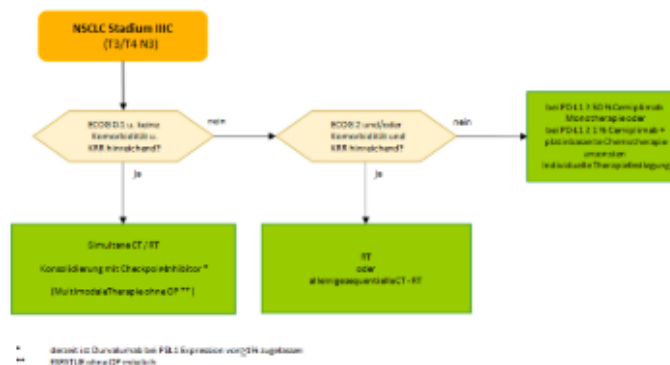


Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium IIIC

Daly N et al., 2024 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- In 2021, ASCO published a guideline on the management of stage III non–small cell lung cancer (NSCLC) → **Daly, M. E. et al., 2022 [2]** and in 2023, a rapid update of selected recommendations was issued. → **Singh, N. et al., 2023 [12]**
- One randomized controlled trial (RCT), the phase III LAURA trial, presented as an abstract at the ASCO annual meeting and subsequently published in 2024, prompted another update to the recommendations.

LoE/GoR:

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

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

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

Recommendations

Anmerkung: Die Empfehlungen stammen vor allem aus der Original LL, ergänzt um die Updates.

Surgery

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

Neoadjuvant therapy

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

Adjuvant therapy

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
- Recommendations from Update: For recommendations regarding the use of adjuvant atezolizumab after complete resection of stage IB-IIIa NSCLC, please refer to the IMPOWER-010 trial discussed in the rapid update on guidelines for adjuvant treatment after complete resection of stage I-III NSCLC.

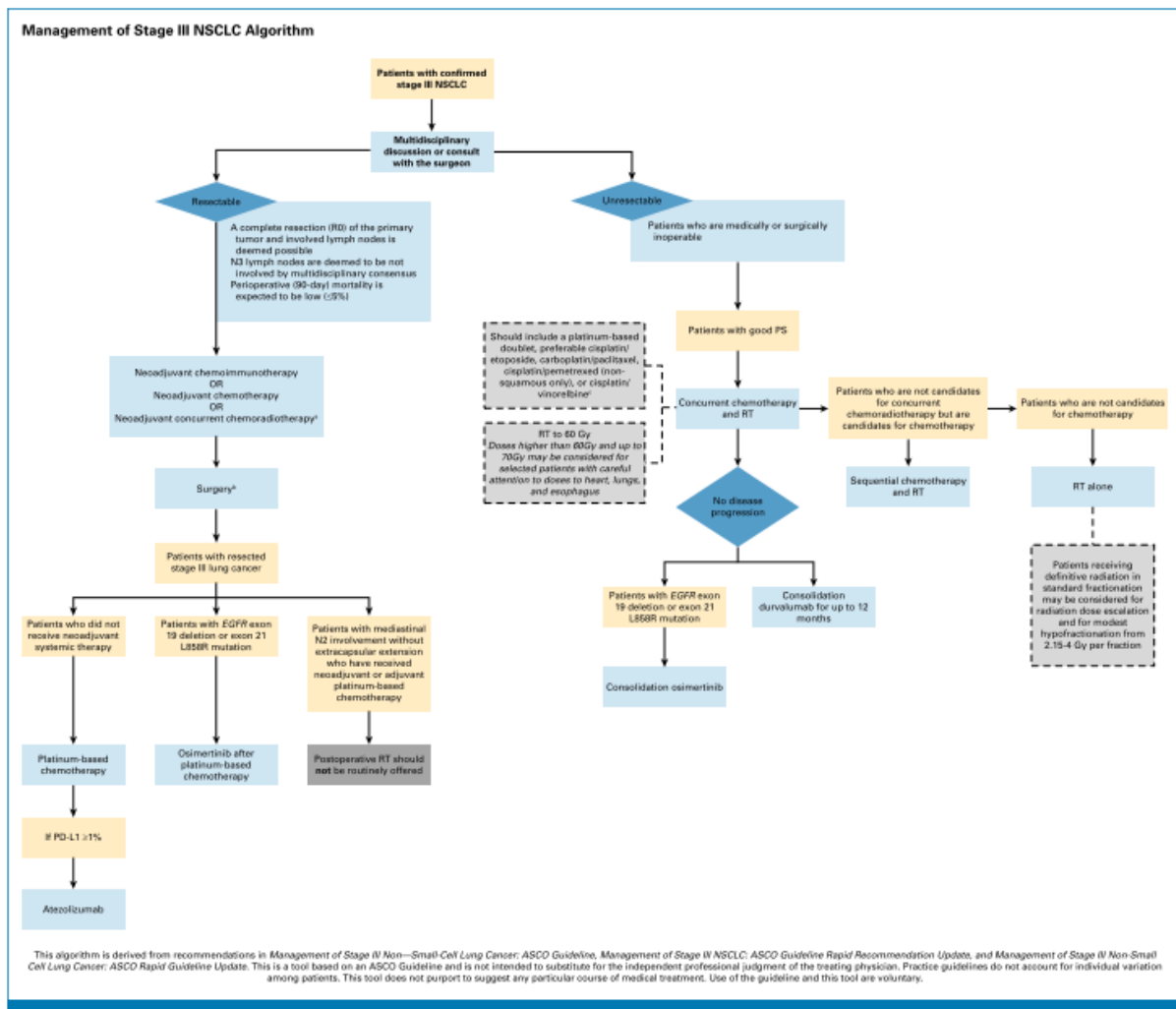


FIG 1. Management of stage III NSCLC algorithm. Arrows with dotted lines indicate that the level of obligation is a "May" (Moderate) recommendation. ^aResectable superior sulcus tumors. ^bPatients with stage III NSCLC generally should not be excluded from consideration for surgery by nonsurgical physicians. ^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 [8].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/ GoR

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

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

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

Update-Kennzeichnung:

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

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

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

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

Treatment pathways

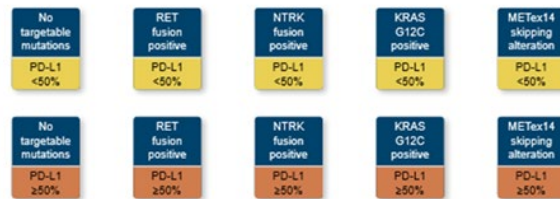
We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

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

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

22 September
2022

Squamous pathways



Non-squamous pathways



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



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



Grey box: funded by Cancer Drugs Fund

TA000

Red arrows indicate disease progression

Blue arrows indicate NHSE policy

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

Pisters K et al., 2022 [11].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

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

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.
- Certainty of evidence: The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

- Recommendation 1.3
Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 $\geq 1\%$ after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

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

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020

3. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): A

randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344-1357, 2021

5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

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

Referenzen zu den Empfehlungen

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 02.01.2025**

#	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	{Banna, #1, #3-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 02.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

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

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy[mh]
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 ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
8	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]

#	Suchschritt
9	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
10	(#9) 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])
11	#8 OR #10
12	(#11) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	((#12) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)

- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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.
2. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2022;40(12):1356-1384.
3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Management of Stage IIINGEP.** Management of stage III non-small cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2024;42(25):3058-3060.
4. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2021;11:680615.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. **Li D, Li W, Pang Y, Xu L, Xu X.** The effect of adjuvant chemoradiotherapy on survival after R0 resection for stage III-N2 nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2022;101(28):e29580.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 02.01.2025]. (NICE guideline 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
9. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for

early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.

10. **Papaportfyriou A, Bartziokas K, Apessos I, Mueller J, Leivaditis V, Koletsis E, et al.** Comparative efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy with Nivolumab vs. Pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2024;31(10):6289-6299.
11. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N, Adjuvant Systemic T, Adjuvant Radiation Therapy for Stage IIINGEP.** 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.
12. **Singh N, Daly ME, Ismaila N, Management of Stage IIINGEP.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4430-4432.
13. **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.
14. **Wang Z, Yang B, Zhan P, Wang L, Wan B.** The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2022;18(7):1910-1918.
15. **Zhang C, Hong HZ, Wu YL, Zhong WZ.** Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open* 2021;8:588-607.
16. **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.
17. **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.
18. **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.: 2024-B-331

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)
Sachverständige	
Datum	6. Februar 2025

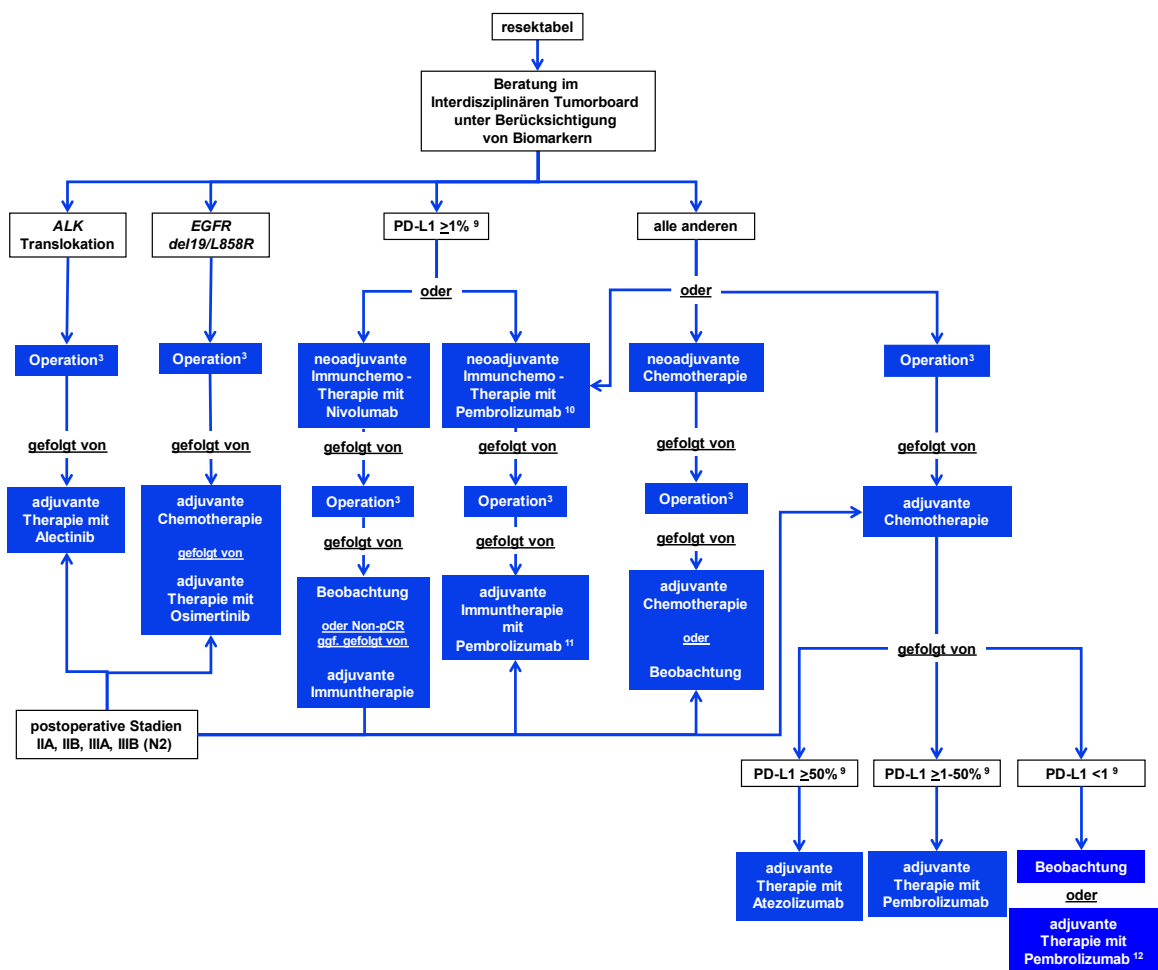
Indikation
neoadjuvante Behandlung und adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positivem) NSCLC
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Der Stellenwert der neoadjuvanten (perioperativen) Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren verändert. Empfohlen bei Pat. mit resektablem NSCLC in den IIA-IIIB(N2) nach UICC 8 (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positiv) werden diese neoadjuvanten und adjuvanten Optionen: - ALK+: adjuvante Therapie mit Alectinib - EGFR del19/L8585R: adjuvante Chemotherapie, gefolgt von Osimertinib (hier auch Stadium IB) - PD-L1 $\geq 1\%$: • neoadjuvante Immunchemotherapie mit Nivolumab, gefolgt von Operation, ggf. gefolgt von Nivolumab - PD-L1 unabhängig • neoadjuvante Immunchemotherapie mit Pembrolizumab, postoperativ gefolgt von Pembrolizumab (PD-L1 positiv) oder adjuvanter Chemotherapie (PD-L1 negativ) • neoadjuvante Chemotherapie (bei PD-L1 negativ), gefolgt von adjuvanter Chemotherapie - Operation: gefolgt von adjuvanter Chemotherapie, gefolgt von (alphabetische Reihenfolge):

- PD-L1 $\geq 50\%$: Atezolizumab
- PD-L1 $\geq 1-50\%$: Pembrolizumab
- PD-L1 $< 1\%$: Beobachtung oder Pembrolizumab

Die Empfehlungen zur multimodalen Therapie basieren auf der Beratung im Interdisziplinären Tumorboard [1-3].

Stand des Wissens

Ein Algorithmus für Pat. in den klinischen Stadien IIA-IIIa sind in der Abbildung dargestellt [1]:



Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändert sich aktuell [1-3]. Bezüglich der alleinigen, Platin-basierten Chemotherapie galt früher, dass die Induktionschemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die Rate pathologischer Komplettremissionen der mediastinalen Lymphknoten hat, aber die progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) und die Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) nicht signifikant verlängert. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit CPI den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch

den Tumor erfolgen kann. Ein Proof-of-Principle hierfür wurde beim Melanom erbracht. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

ALK positiv

In der ALINA Studie führte die adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre bei Pat. mit einer ALK Translokation in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (II-IIIB N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber einer adjuvanten, platinhaltigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,24; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 88% (HR 0,22) [4]. Die Daten zum Einfluss auf die ÜLZ sind noch nicht reif. Obwohl die Studie Alectinib und adjuvante Chemotherapie miteinander verglich, ist unklar, welche Auswirkungen der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie in der Situation hat. Alectinib ist in dieser Indikation zugelassen. Zu beachten ist auch hier der Einfluss von Änderungen in der Stadienklassifikation, die Zulassung umfasst Pat. mit einer Tumorgroße $> 4\text{cm}$.

EGFR positiv

In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer EGFR Common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-IIIB N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$), zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90 % [5] und zur Verlängerung der ÜLZ in den Stadien II-IIIa (UICC7) (HR 0,49, $p < 0,001$ [137]. Bei 76 % der Pat. wurde Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie gegeben.

Neoadjuvante Therapie (ALK negativ, keine EGFR Mutation del19/L8585R)

In der Studie CheckMate 816 wurden Pat. in den UICC 7 Stadien IB – IIIA (UICC8 II bis IIIB (N2) neoadjuvant mit 3 Zyklen einer Chemotherapie +/- Nivolumab behandelt. Nivolumab führte in der Gesamtpopulation gegenüber Placebo zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) von 2,2 auf 24 % und zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS, HR 0,497). Die Zulassung der EMA ist beschränkt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %. In dieser Subpopulation zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung der ÜLZ (HR 0,372; $p = 0,0019$) [6]. Pat. konnten im Anschluss an die Operation 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie erhalten (nur 15% der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie). Nivolumab ist in dieser Indikation für die EU und die Schweiz zugelassen.

In der Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE-671 führte die Kombination Cisplatin-haltiger Chemotherapie mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Pat. in den Stadien II, IIIA und IIIB (N2 Stadium) zur Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen (18,1 vs 4,0 %), zur Verlängerung der ereignisfreien (HR 0,58; $p < 0,001$) und der Gesamt-ÜLZ (HR 0,72; $p = 0,00517$) [7, 8]. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab alle 3 Wochen über 13 Zyklen. Pembrolizumab ist in dieser Indikation unabhängig von der PD-L1 Expression für die EU zugelassen. Allerdings zeigte sich in der Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression < 1 % zwar ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollarm im ereignisfreien Überleben (HR 0,72, CI 0,54-0,97) (Update ESMO IO 2024), nicht aber nicht im Gesamt-ÜLZ, so dass hier eine besonders

sorgfältige, individuelle Abwägung von Nutzen und Schaden erforderlich ist.

Möglicherweise profitieren vor allem Pat., die keine pathologische Komplettremission (non-pCR) erreicht haben, von der adjuvanten einjährigen Immuntherapie. Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien und/oder aus Metaanalysen zu dieser Annahme fehlen.

Bei Kontraindikationen gegen den Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors kann die neoadjuvante, Platin-basierte Therapie ohne CPI erfolgen [1-3].

Adjuvante Therapie (ALK negativ, keine EGFR Mutation del19/L8585R)

Falls initial die Entscheidung für eine Operation getroffen wurde, und ein pathohistologisches Stadium IIA-IIIa resultiert, wird nach einer R0 Resektion eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5 % absolut [9]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6 % höher als in der Kontrollgruppe. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor [9]. Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden. Im Anschluss wird eine Immuntherapie empfohlen:

- PD-L1 Expression ≥ 50 %
 - In der IMpower010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-IIIa (UICC7), II-IIIb (N2) UICC8) nach adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und bei höherer Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR* bzw. *ALK* Alteration. In dieser Patientenpopulation zeigten die Überlebensdaten einen signifikanten Vorteil für die Therapie mit Atezolizumab (HR 0,42; $p < 0,001$) [10, 11].
- PD-L1 Expression ≥ 1 %
 - In der Keynote 091 Studie wurden Pat. in den Stadien IB-IIIa (UICC7) nach Operation einer Immuntherapie mit Pembrolizumab zugeführt. 86 % der Pat. hatten vorher eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie erhalten. Pembrolizumab führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,76; $p = 0,0014$) [12]. Im Unterschied zur Atezolizumab-Studie konnte kein signifikanter Vorteil in der präspezifizierten Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression von ≥ 50 % nachgewiesen werden (HR 0,82, $p = 0,17$) [13]. Exploratorische Analysen deuten darauf hin, dass molekular definierte Subpopulationen (*EGFR* Common Mutation, *ALK* Translokation, *ROS1* Translokation, *RET* Genfusionen, *NTRK* Alterationen) möglicherweise weniger von der adjuvanten Immuntherapie als die Gesamtpopulation profitieren.
- PD-L1 Expression < 1 %
 - In einer Subgruppen-Analyse von Keynote 091 zeigte sich bei Pat. mit einer PD-L1 Expression < 1 % kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab- und dem Kontrollarm [13]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Analyse auf z. T. sehr kleinen Biopsien beruht. Die Zulassung für Pembrolizumab ist nicht an den Grad der PD-L1-Expression gebunden.

- Ausnahmen
 - Bei Pat. mit den Treiberalterationen *ROS1*, *RET* und *NTRK* bringt der Einsatz von CPI in der nicht-kurativen Situation mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Vorteil. Ihr Wert in der adjuvanten Situation ist bei diesen Pat. nicht gesichert. Für eine belastbare Entscheidungsgrundlage ist die frühe molekulopathologische Testung auf die relevanten genetischen Alterationen bei Erstdiagnose erforderlich. Bei entsprechendem Nachweis ist eine adjuvante Immuntherapie ggf. nicht indiziert. Die Kostenübernahme für diese Testung ist derzeit in Deutschland nicht gesichert.
- Therapiedauer
 - In der Mehrzahl der Studien zur neoadjuvanten Kombination von Chemotherapie mit einem CPI wurde die Immuntherapie als adjuvante Therapie über einen begrenzten Zeitraum fortgesetzt.

In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose, und ist daher nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist der Standard als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Pat. Sie kann auch indiziert sein in einer R1 oder R2 Situation, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist.

Bei sehr großen Tumoren, bei zentraler Lage mit sehr enger Beziehung zu großen Gefäßen, Mediastinum oder mediastinalen Organen, bei möglicherweise Lappen-überschreitendem Wachstum oder anatomischen Besonderheiten ist die Einschätzung der Chance einer R0-Resektion schwierig – auch bei Einsatz der optimalen Imaging-Verfahren (Angio-CT, PET-CT, MRT, Angio-MRT, Doppler-Echokardiographie) und nicht immer präoperativ erkennbar. In diesen Situationen sind lokal ablative Verfahren wie definitive Radiochemotherapie oder Induktionstherapie gefolgt von Operation dann eventuell +/- postoperativer Immuntherapie zu berücksichtigen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)

5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
7. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H 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* 404:1240-1252, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01756-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01756-2)
8. 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)
9. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
10. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. *Lancet* 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
11. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 34:907-919, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.001).
12. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S 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* 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
13. Oselin K, Shim BY, Okada M et al.: ASCO 2023, Abstract. [Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. | Journal of Clinical Oncology](#)