

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 W

Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 21.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	104
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	113
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	121
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	121
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	135
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	136
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	138
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	141
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	142
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	142
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	143
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	145

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom.....	24
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms	26
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms.....	28
Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson gemäß DGHO-Leitlinie....	29
Tabelle 3-5: ECOG Performance Status zur Beurteilung des Allgemeinzustands	30
Tabelle 3-6: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren.....	31
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2022	37
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2023 bis 2028	40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-10: Verteilung der Stadien und der jeweiligen Resektionshäufigkeit bei Patienten mit NSCLC nach IASLC 7. Auflage (Deutschland)	43
Tabelle 3-11: Anteil von Patienten mit NSCLC in Stadien II und III (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten	44
Tabelle 3-12: Ableitung des Anteils der Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIB bis IV nach IASLC 7. Auflage (Deutschland).....	46
Tabelle 3-13: Anteil der NSCLC-Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage	46
Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulationen	47
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Kosten des nicht-medikamentösen Anteils der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit den insgesamt 25 Bestrahlungssitzungen	64
Tabelle 3-18: Kosten des stationären Anteils der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Simultane Chemoradiotherapie im stationären Sektor mit jeweils 5 Behandlungstagen zu Beginn und gegen Ende	66
Tabelle 3-19: Kosten des nicht-medikamentösen Anteils der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit 15 Bestrahlungssitzungen	67
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	89
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	101
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	104
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten	140
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	144

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium	23
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	25
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2017–2018.....	38
Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2017–2018.....	38
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BBFW	Bundesbasisfallwert
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb
CCA	Cancer Center Australia
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CRT	Chemoradiotherapie
CT	Computertomographie
Destatis	Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflasche(n)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG-PET	2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
Gy	Gray

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IPD	Individuelle Patientendaten
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
lt.	Laut
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Neoadj	Neoadjuvant
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1

Abkürzung	Bedeutung
PS	Performance Status
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
Tx	Behandlung
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nivolumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie) für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Tumorzell-Programmed Death

Ligand-1-(PD-L1-)Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wie folgt bestimmt [2]:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und
- simultaner Chemoradiotherapie

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

Zur Auswahl der patientenindividuellen Therapie konkretisiert der G-BA im Einzelnen [2]:

„In Leitlinien zur Behandlung des NSCLC werden folgende Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapien für eine präoperative (neoadjuvante) Therapie empfohlen bzw. genannt:

- Cisplatin plus Vinorelbin
- Cisplatin plus Paclitaxel
- Cisplatin plus Etoposid
- Cisplatin plus Docetaxel
- Cisplatin plus Gemcitabin
- Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom)

in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:

- Cisplatin plus Etoposid
- Cisplatin plus Vinorelbin
- Cisplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom).

Die Wirkstoffkombinationen $\pm$ simultaner Strahlentherapie sind für die vorliegende Indikation zum Teil nicht zugelassen. Es liegt ausschließlich eine Zulassung für das fortgeschrittene Stadium vor. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Die oben genannten Wirkstoffkombinationen werden im Rahmen einer klinischen Studie vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.“

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Auswahl als ZVT festgesetzt, aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet. Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten¹ geeignet. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) ist überzeugt, dass bei Nichteignung für Cisplatin auch Carboplatin-basierte Chemotherapien, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, Teil der ZVT sind. Somit werden zusätzlich nachfolgende Carboplatin-basierte Chemotherapien als geeignete Komparatoren in klinischen Studien für die Nutzenbewertung bei Nichteignung für Cisplatin angesehen. Dieses ist im Einklang mit der ZVT-Festsetzung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC vor der Aktualisierung des Off-Label-Use von Carboplatin im Jahr 2018, als Carboplatin nur bei Nichteignung für Cisplatin off-label verordnungsfähig war [3, 4].

Nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie:

- Carboplatin plus Vinorelbin
- Carboplatin plus Paclitaxel
- Carboplatin plus Etoposid
- Carboplatin plus Docetaxel
- Carboplatin plus Gemcitabin
- Carboplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom)

in Kombination mit simultaner Strahlentherapie:

- Carboplatin plus Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom)
- Carboplatin plus Paclitaxel [5–10].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

¹ Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

Beratungsgespräche

Zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA zur Frage der ZVT fanden statt: am 17. Oktober 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-185) [11] und am 06. Oktober 2022 (Vorgangsnummer 2022-B-180) [2]. Die vom G-BA im zweiten Beratungsgespräch festgelegte ZVT ist oben in Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

Cisplatin-basierte Kombinationen

Gemäß der Niederschrift wird nur Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als zugelassen für das fortgeschrittene Stadium im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet, und zwar basierend auf zwei bestimmten Fachinformationen dieser beiden Wirkstoffe. Für diese beiden generischen Wirkstoffe liegen jedoch Fachinformationen von mehreren pharmazeutischen Unternehmen (pU) mit jeweils unterschiedlichen Indikationsformulierungen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) vor. Basierend auf diesen Fachinformationen sind Vinorelbin [12] und Cisplatin ohne Stadienbeschränkung zugelassen und die Zulassung von Cisplatin umfasst auch weitere Kombinationspartner.

Das Anwendungsgebiet von Cisplatin lautet gemäß Fachinformation PlatiCept: „Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms“ [13]. Laut dieser Fachinformation ist Cisplatin in etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika ohne Stadienbeschränkung zugelassen. Gemäß Leitlinien und dem Versorgungsalltag sind neben Paclitaxel auch die weiteren Kombinationspartner Vinorelbin, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed etabliert. Dieses wird auch durch die Aussage des G-BA (siehe Zitat in Abschnitt 3.1.1) und die Fachinformation von Cisplatin Medac im Abschnitt 4.2 zur Dosierung bestätigt: Nach dem Satz „Nachfolgend aufgeführt sind etablierte Cisplatin enthaltende Therapieprotokolle; ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.“ werden oben genannte Kombinationspartner aufgelistet [14]. Zudem liegen für diese Kombinationspartner auch klinische Studien vor (siehe z.B. [15, 16]).

Die Indikationsformulierungen für die Kombinationstherapie mit Cisplatin sind nicht auf bestimmte Zytostatika als Kombinationspartner eingeschränkt. Dieses wird dadurch untermauert, dass Cisplatin + Vinorelbin auch vom G-BA als zugelassen angesehen wird, obwohl in den Indikationsformulierungen von Cisplatin Vinorelbin nicht explizit aufgeführt wird und vice versa in der Indikationsformulierung von Vinorelbin. Auch bei der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der Erstlinienbehandlung von Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus hat der G-BA Cis- und Oxaliplatin als zugelassen angesehen ohne explizite Nennung in der Indikationsformulierung von 5-FU („Fortgeschrittenes Magenkarzinom“ [17]; „Für Cisplatin und Oxaliplatin besteht trotz umfangreicher klinischer Daten keine Zulassung für das Magenkarzinom, jedoch sind die

Wirkstoffe über andere Wirkstoffe (z.B. Capecitabin, Docetaxel) als Kombinationstherapie zugelassen.“ [18]).

Zudem unterstreichen auch weitere Fachinformationen von Cisplatin die Zulassung zur Kombinationschemotherapie in Kombination mit anderen Zytostatika (z.B. [19]).

Abgesehen vom Zulassungsstatus sind die Kombinationspartner auch gleichwertig. Die Kombinationspartner werden in aktuellen Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung gleichwertig empfohlen [5, 7–10]. Die Kombinationspartner werden auch von den an der G-BA-Beratung beteiligten Fachgesellschaften als gleichwertige Therapieoption angesehen. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es laut Fachgesellschaften nicht [20]. In den Leitlinien und von den Fachgesellschaften werden auch keine Kriterien speziell für die Auswahl des Kombinationspartners angegeben [5–10, 20]. Fehlende Kriterien für die Auswahl werden auch durch weitgehend vergleichbare Kontraindikationen der Kombinationspartner unterstrichen (Abschnitt 3.3.6). Zudem werden auch im Versorgungsalltag die verschiedenen Kombinationspartner eingesetzt [21]. Darüber hinaus werden die Kombinationspartner auch vom G-BA als gleichwertig erachtet (siehe Zitat in Abschnitt 3.1.1).

Ebenfalls abgesehen vom Zulassungsstatus hat das Stadium bei einer neoadjuvanten Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Dieses zeigt eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 15 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit insgesamt 2.385 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III [15].

Fazit: Die Zulassung von Cisplatin ist ohne Stadienbeschränkung und umfasst die etablierten Kombinationspartner Vinorelbin, Paclitaxel, Etoposid, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed. Abgesehen vom Zulassungsstatus sind diese Kombinationspartner gleichwertig und der Effekt einer neoadjuvanten platinbasierten Chemotherapie unabhängig vom Stadium.

Cis- und Carboplatin als Platinkomponenten der Chemotherapie

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Auswahl als ZVT festgesetzt, aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet. Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Die Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin wurden in der alten Off-Label-Use-Richtlinie für Carboplatin-basierte Kombinationen bei fortgeschrittenem NSCLC dargelegt und beziehen sich auf die Toxizität bzw. Komorbiditäten: Für „Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)“ [4].

Bei einer Nichteignung für Cisplatin entsprechend diesen Kriterien sind Carboplatin-basierte Kombinationen somit auch geeignete Komparatoren in klinischen Studien für die Nutzenbewertung. Dieses wird durch die Leitlinien, die an der G-BA-Beratung beteiligten Fachgesellschaften, eine Meta-Analyse und den Versorgungsalltag untermauert.

Beide Platinkomponenten werden in vier von fünf aktuellen Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung gleichwertig empfohlen [5, 7–10]. Laut der fünften Leitlinie, der S3-Leitlinie, können Carboplatin-basierte Kombinationen im Stadium III „bei Nichteignung oder Kontraindikationen für Cisplatinhaltige Kombinationen eingesetzt werden“ [6]. Bzgl. Stadium II gibt es in der S3-Leitlinie keine Aussage zur Konkretisierung der Platinkomponente, und es werden sowohl Studien zu Cis- als auch zu Carboplatin aufgeführt [6]. Zudem geben die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Hinweise auf den Einsatz von Cis- oder Carboplatin unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils und der Komorbiditäten [7, 10].

Unter Berücksichtigung der deutschen Leitlinien wird von den an der G-BA-Beratung beteiligten Fachgesellschaften auch Carboplatin + Paclitaxel als gleichwertige Therapieoption angesehen. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es laut Fachgesellschaften nicht. Vielmehr richtet sich die Auswahl der Chemotherapie nach der Komorbidität [20].

Der Einsatz von Carboplatin wird auch durch eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD) aus 15 RCT mit insgesamt 2.385 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III untermauert. Gemäß dieser Meta-Analyse hat die Platinkomponente keine unterschiedlichen Effekte auf das Gesamtüberleben [15].

Die patientenindividuelle Auswahl der Platinkomponente im deutschen Versorgungsalltag wird durch Registerdaten bestätigt: Laut der deutschlandweiten prospektiven Registerstudie Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) erhielten in der neoadjuvanten Therapie von August 2018 bis Juni 2021 52,6 % der Patienten Cisplatin und 50,0 % der Patienten Carboplatin (inklusive Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin, oder umgekehrt). Dabei zählte Carboplatin plus Paclitaxel (10,5 %) zu den zweithäufigsten neoadjuvanten Behandlungsregimen [21].

Vom G-BA wurde die ZVT als patientenindividuelle Auswahl festgesetzt und neben zugelassenen Wirkstoffen auch die „in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen“ Arzneimittel als relevant angesehen. Zur adäquaten Abbildung der patientenindividuellen Auswahl der Platinkomponente im deutschen Versorgungsalltag ist aus Sicht von BMS die Berücksichtigung von Carboplatin bei Nichteignung für Cisplatin als Teil der ZVT erforderlich.

Carboplatin-basierte Chemotherapien können gemäß „Off-Label-Use-Richtlinie“ (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) im fortgeschrittenen NSCLC eingesetzt werden [22]. Darüber hinaus zeigt die erteilte Zulassung von Nivolumab + Chemotherapie basierend auf der Zulassungsstudie CA209-816 gegenüber u.a. Carboplatin-basierten Chemotherapien auch, dass dieser Off-Label-Use durch die Zulassungsbehörde akzeptiert ist.

Fazit: Der G-BA hat eine patientenindividuelle Auswahl als ZVT festgesetzt, aber nur Cisplatin-basierte Kombinationen als geeignete Komparatoren erachtet. Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin wird Carboplatin eingesetzt. Dieses wird durch die Leitlinien, die Fachgesellschaften und den

Versorgungsalltag untermauert. Zur adäquaten Abbildung der patientenindividuellen Auswahl der Platinkomponente im deutschen Versorgungsalltag ist aus Sicht von BMS die Berücksichtigung von Carboplatin-basierten Chemotherapien, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, bei Nichteignung für Cisplatin als Teil der ZVT erforderlich. Die Kriterien für die Nichteignung für Cisplatin lauten: Für „Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)“.

Simultane Chemoradiotherapie

Zu den Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie erläutert der G-BA Folgendes:

„In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt neben der systemischen Chemotherapie auch die simultane Strahlenchemotherapie einen evidenzbasierten Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Dies trifft insbesondere auf das Stadium IIIA zu, für das die systemische Chemotherapie als auch die simultane Strahlenchemotherapie gleichermaßen geeignete Optionen darstellen. Demgegenüber stellt bei Vorliegen eines Pancoast-Tumors die simultane Strahlenchemotherapie gemäß einhelliger Therapieempfehlungen in den Leitlinien die Therapie der ersten Wahl dar. Zudem kann die simultane Strahlenchemotherapie in ausgewählten Fällen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, die als potentiell R0-resektabel eingestuft werden, als Option für die präoperative Therapie in Betracht kommen“ [2].

Die simultane Chemoradiotherapie stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet laut G-BA [11] „zum Teil eine alternative Behandlungsoption“ zur Chemotherapie dar. Dieser Teil beschränkt sich somit zum einen auf das Tumorstadium IIIA und auf ausgewählte Fälle bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit potenzieller Resektabilität. In diesen beiden Therapiesituationen ist eine Chemotherapie jedoch gleichermaßen geeignet wie eine simultane Chemoradiotherapie. Zum anderen beschränkt sich dieser Teil auf Pancoast-Tumoren. Bei Pancoast-Tumoren wird keine alleinige Chemotherapie empfohlen. Insgesamt wird damit nur in einer Therapiesituation, nämlich bei Pancoast-Tumoren, eine Chemoradiotherapie bevorzugt.

Zudem wird eine alleinige simultane Chemoradiotherapie von den an der G-BA-Beratung beteiligten Fachgesellschaften nicht explizit empfohlen. Für die Stadien II und IIIA (ohne N2) wird ausschließlich eine Chemotherapie empfohlen. Für die N2-Situation im Stadium IIIA werden entweder eine Chemotherapie oder eine Chemotherapie gefolgt von simultaner Chemoradiotherapie empfohlen [20].

Die geringere Bedeutung einer simultanen Chemoradiotherapie im Vergleich zur Chemotherapie spiegelt sich auch im deutschen Versorgungsalltag wider. Laut der Registerstudie CRISP erhielten nur 19,6 % der Patienten mit neoadjuvanter Therapie eine simultane Chemoradiotherapie (insgesamt 56 Patienten, davon 11 mit alleiniger simultaner Chemoradiotherapie, 38 mit alleiniger Chemotherapie, 7 mit anderen Formen der Chemo- und Chemoradiotherapie) [21, 23].

Umsetzung der ZVT

BMS folgt der Festsetzung der ZVT, betrachtet jedoch auch Carboplatin-basierte Chemotherapien als geeignete Komparatoren in klinischen Studien für die Nutzenbewertung. Unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien einer simultanen Chemoradiotherapie stellt die in der Zulassungsstudie CA209-816 gegebene Chemotherapie für alle eingeschlossenen Patienten die am besten geeignete Therapieoption der ZVT dar. Für die Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren, für die eine Chemoradiotherapie bevorzugt wird und die in diese Studie nicht eingeschlossen wurde, liegen keine Daten vor (Details siehe Modul 4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

BMS ist überzeugt, dass zusätzlich zu der vom G-BA genannten Cisplatin-basierten Chemotherapie auch eine Carboplatin-basierte Chemotherapie, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, Teil der ZVT ist (Begründung siehe Anfang des Abschnitts 3.1.2).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen im Abschnitt 3.1.2 wurden im Wesentlichen den beiden Niederschriften der Beratungsgespräche entnommen. Zur Untersuchung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wurde eine orientierende Recherche nach nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt. Vor Einreichung wurde der aktuelle Stand nochmals überprüft. Daten zur klinischen Wirksamkeit und zum Versorgungsalltag stammen aus Quellen, die auf einer strukturierten Literaturrecherche in der Literaturdatenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) über PubMed (www.pubmed.gov) beruhen. I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-180; Nivolumab zur neo-adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC. Datum: 01.11.2022; 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Änderung in Kraft getreten am: 13.07.2018; 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf>, aufgerufen am 07.06.2023.
5. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer - sections on the clinical benefit of neoadjuvant chemotherapy for patients with operable NSCLC; 2018. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer#_ga=2.105447235.1979030379.1654781667-1751007528.1654781667, aufgerufen am 29.06.2023.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
7. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
8. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
9. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.

10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@view/html/index.html>, aufgerufen am 29.06.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-185. Nivolumab bei Erwachsenen zur neo-adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC im Stadium IIA-IIIB/N2. Datum: 21.01.2020; 2020.
12. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Vinorelbin medac 20 mg / 30 mg / 80 mg Weichkapseln. Stand: März 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
13. PharmaCept GmbH. PlatiCept 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Dezember 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 30.06.2023.
14. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: Januar 2014; 2014.
15. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. The Lancet 2014; 383(9928):1561–71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthherapie; Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc-medikamentose-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.06.2023.
17. Bendalis GmbH. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 07.06.2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS $\geq$ 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf, aufgerufen am 07.06.2023.

19. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 07.06.2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-180 Nivolumab. Stand: September 2022; 2022.
21. AIO Studien gGmbH. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim analysis 2021. Database cut: 30.06.2021. Data on file; 2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>, aufgerufen am 19.07.2023.
23. AIO Studien gGmbH. Anfrage CRISP Sonderauswertung CRISP NSCLC Stadium I-III. Datenstand: 30.06.2021. Data on file; 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Nivolumab + Chemotherapie ist zugelassen für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko [1]. Dabei werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko aufgrund des Verweises auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA gemäß dem Staging-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) in der 7. Auflage (nachfolgend IASLC 7. Auflage).

Die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung bezieht sich auf das Lungenkarzinom, wobei nach Möglichkeit auf den histologischen Subtyp NSCLC eingegangen wird. Die histologische Unterteilung des Lungenkarzinoms in NSCLC und kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) ist für die Behandlung sehr wichtig.

Als Quelle für die Ursachen und die Behandlung der Erkrankung werden hauptsächlich die deutsche S3-Leitlinie sowie die Onkopedia-Leitlinie der DGHO [2, 3] herangezogen. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu Sterberaten stützen sich v.a. auf die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI) [4].

Beschreibung der Erkrankung

Lungenkarzinome sind epitheliale Malignome, die primär in der Lunge entstanden sind [2]. Sie gehören in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen. Bei Männern sind sie die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2018 wurde bei rund 35.300 Männern und 21.900 Frauen in Deutschland ein Lungenkarzinom diagnostiziert. Das Erkrankungsalter lag für Männer im Median bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren [4].

Prognose des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen erreicht nur 22 % und ist bei Männern mit 17 % noch geringer. Im Jahr 2018 starben in Deutschland rund 28.400 Männer und 16.500 Frauen aufgrund eines Lungenkarzinoms. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen gegenläufig, was vorwiegend auf ein verändertes Rauchverhalten zurückzuführen ist. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen [4].

Die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms resultiert unter anderem daraus, dass die Diagnose oft erst spät gestellt wird. So werden rund 75 % aller NSCLC erst diagnostiziert, wenn die Erkrankung bereits ein (lokal) fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium (Stadien III oder IV) erreicht hat [5]. Grund hierfür ist, dass typische Symptome unspezifisch sind und häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftreten. Auch die vom Tumorregister München (TRM) publizierten Daten weisen darauf hin, dass in den meisten Fällen die Diagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt: Die aktuell veröffentlichten stadienspezifischen Überlebensraten beim NSCLC wurden für insgesamt 17.736 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2020 erstellt. Von diesen wurden zum Diagnosezeitpunkt 17,6 % dem Stadium I zugeordnet, 10,9 % dem Stadium II, 12,3 % dem Stadium III und 59,1 % dem Stadium IV [6].

Patienten, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Je früher die Diagnose erfolgt, umso besser sind die Heilungschancen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 1998 bis 2020 im Stadium IV nur bei 7,8 %, im Stadium III bei 20,0 %, im Stadium II bei 46,2 % und im Stadium I bei 75,5 % (Abbildung 1, [6]). Die relative Überlebensrate entspricht dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben.

Aufgrund der schlechteren Prognose bei später Diagnose ist eine systematische Früherkennung des Lungenkarzinoms wünschenswert. Daten des National Lung Screening Trials des National Cancer Institute zeigten erstmals die Bedeutung eines Lungenkrebscreenings in einer Hochrisikopopulation [7]. Derzeit kann ein Screening in Deutschland für definierte Risikopopulationen empfohlen werden [3]. Laut Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) überwiegt für (ehemalige) starke Raucher der Nutzen des Low-Dose-Computertomografie-Lungenkrebscreenings den Schaden [8].

Ursachen

Verschiedene Risikofaktoren tragen zur Entstehung von Lungenkrebs bei. Eine besondere Rolle spielt die Inhalation von kanzerogenen Stoffen. Der bedeutendste Risikofaktor ist das Tabakrauchen. Europaweit sind 85 % der Todesfälle durch Lungenkrebs auf das Rauchen zurückzuführen, bei Männern sind dies 91 %, bei Frauen 65 % [3]. Eine europäische Fall-Kontrollstudie zeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nie-Rauchern ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms haben. Bei Männern ist das Risiko 23,9-fach erhöht, bei Frauen 8,7-fach [9]. Die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen ist vermutlich für 9 bis 15 % der Lungenkrebsfälle verantwortlich. Weitere Risikofaktoren für die Lungenkrebsentstehung sind u.a. Radonstrahlung in Wohnungen oder das Passivrauchen [3].

Klinische Symptomatik

In den frühen Stadien ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. Klinisch auffällig wird es oftmals erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Das häufigste Symptom ist dabei Husten, gefolgt von Atemnot, Brustschmerzen und blutigem Auswurf [3].

Bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms finden sich bei ca. 90 % der Patienten Symptome. In einem Drittel der Fälle gehen die Symptome auf den Primärtumor zurück, bei einem Drittel handelt es sich um systemische Symptome und in einem weiteren Drittel sind die Symptome auf eine Metastasierung zurückzuführen [3].

Durch die Tumorausbreitung kann es zu Symptomen kommen, die einen Hinweis auf die Lokalisation der Ausbreitung geben, wie beispielsweise Heiserkeit durch Schädigung des Nervus recurrens oder Brustwand Schmerzen bei Einwachsen des Tumors in die Brustwand. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten treten durch extrathorakale Metastasen je nach betroffenem Organ für dieses typische Symptome auf. Dazu kommen bei systemischer Metastasierung unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Anämie oder Fatigue. Auch paraneoplastische Syndrome wie Hyperkalzämie können beim Lungenkarzinom auftreten [3].

Eine Übersicht zur Häufigkeit der initialen Symptome beim Lungenkarzinom gibt Tabelle 3-1.

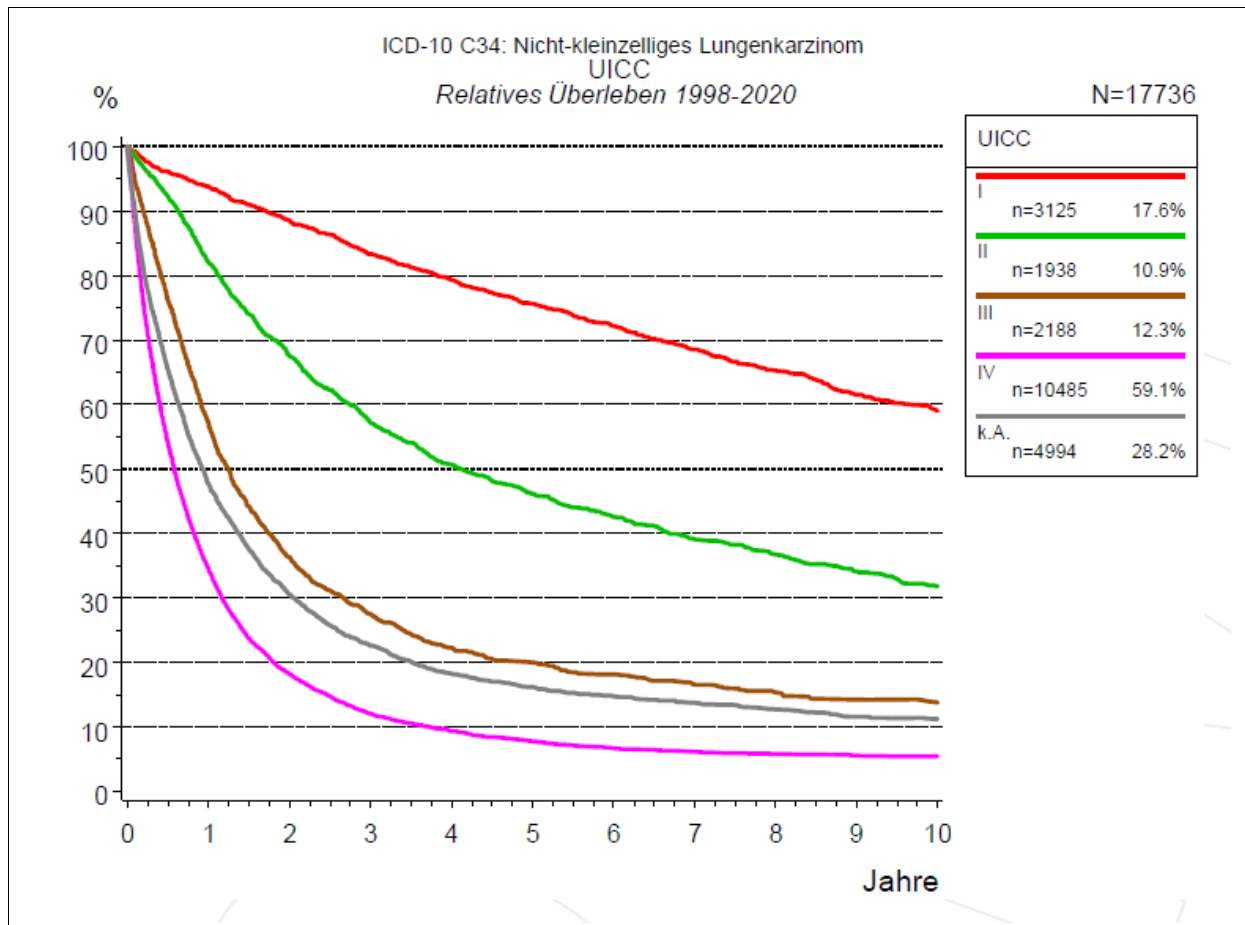


Abbildung 1: Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium

Quelle: [6]

Anmerkung: 20.509 von 22.730 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 17.736 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 4.994 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC (28,2 % von 22.730 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=17.736).

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom

Symptom	Häufigkeit in %
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Atemnot (Dyspnoe)	3 – 60
Brustschmerzen	20 – 49
Blutiger Auswurf (Hämoptyse)	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwächegefühl	0 – 10
Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung)	0 – 4
Schluckstörung (Dysphagie)	0 – 2
Keuchen und Stridor	0 – 2

Quelle: [10]

Aufgrund des meist höheren Lebensalters von Patienten mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der häufigen Raucheranamnese haben viele Patienten insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Komorbiditäten [2]. Mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt die lungenkrebspezifische Sterblichkeit [11] und systemische und tumorspezifische Therapiemöglichkeiten werden eingeschränkt.

Diagnose

Aufgrund der fehlenden Symptomatik in den frühen Krankheitsstadien des NSCLC wird ein auffälliger Befund der Lunge meist zufällig im Zuge anderer diagnostischer Maßnahmen entdeckt. Die weitere Basisdiagnostik umfasst dann die Anamnese, die klinische Untersuchung, Laboruntersuchung und Röntgenaufnahmen des Thorax. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird eine Schnittbilddiagnostik des Thorax und des Oberbauchs durchgeführt. Die Sicherung der Diagnose erfolgt meist histologisch oder zytologisch an entsprechenden biologischen Proben. Dabei ist die Bronchoskopie mit Probeentnahme die wichtigste Methode der Diagnosesicherung. Für die Stadieneinteilung sind weitere bildgebende Untersuchungen – z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) – erforderlich [3].

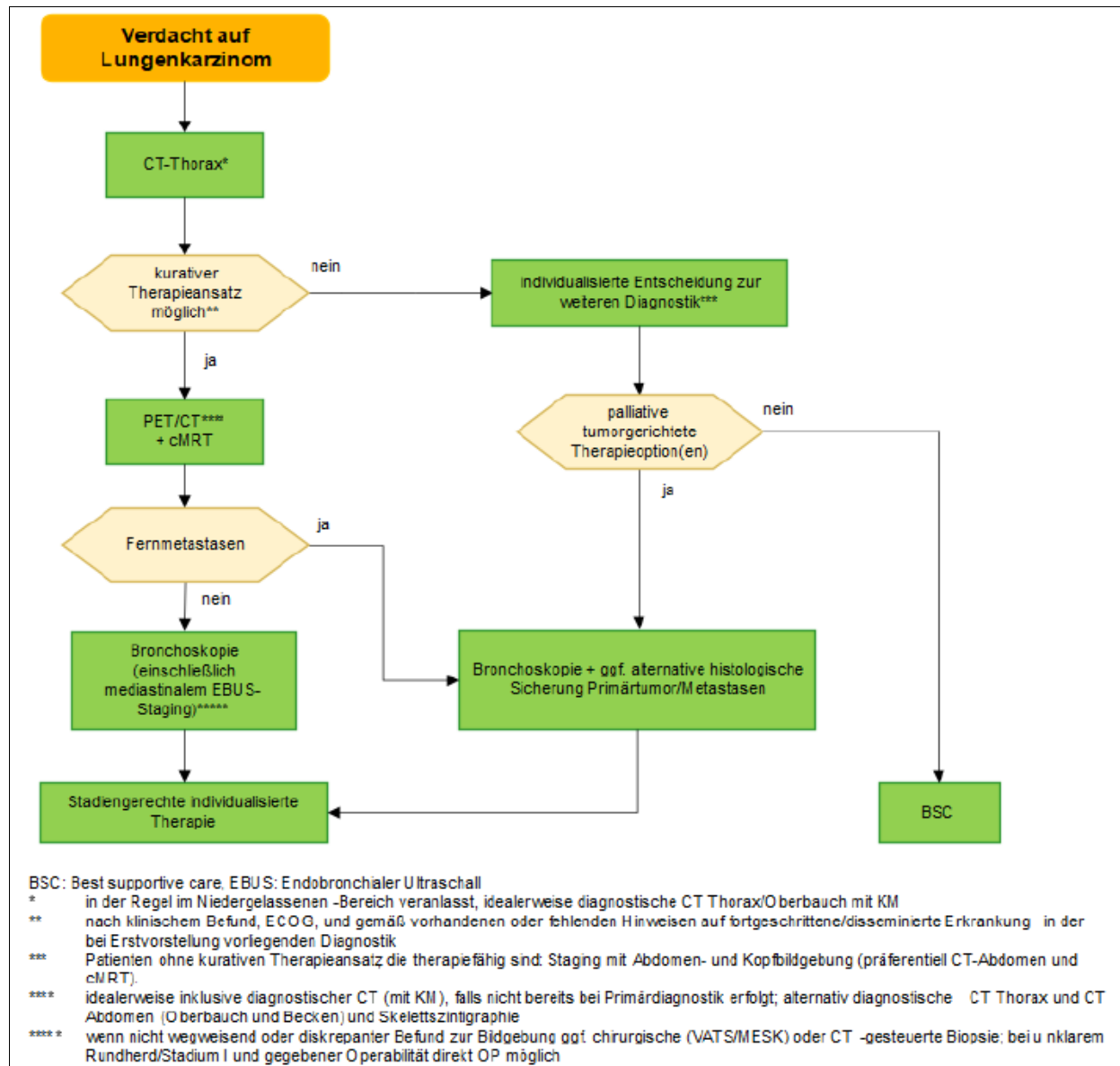


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Quelle: [3]

Anmerkung: * IIIA₁₋₄ entsprechend Robinson-Klassifikation.

Stadien der Erkrankung

Die Stadieneinteilung ist neben dem Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten entscheidend für die Auswahl der Therapie. Unterschieden werden die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung nach UICC.

Mit Hilfe der TNM-Klassifikation wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung beschrieben:

1. Ausdehnung des Primärtumors (T)
2. Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N)

3. Vorliegen von Metastasen (M).

Die aktuelle TNM-Klassifikation der UICC ist in ihrer 8. Auflage seit 2017 gültig. In Tabelle 3-2 wird neben der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC auch die Klassifikation gemäß der 7. Auflage aufgeführt, da die Stadien des vorliegenden Anwendungsgebiets nach der 7. Auflage definiert sind (Details siehe unten).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Klassifikation	TNM-Klassifikation ab Januar 2017 – Version 8	TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 – Version 7
T-Klassifikation des Primärtumors		
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster < 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5mm Durchmesser)	-
T1a	größter Durchmesser < 1 cm	größter Durchmesser ≤ 2 cm
T1b	größter Durchmesser >1 cm aber < 2 cm	größter Durchmesser >2 cm aber ≤ 3 cm
T1c	größter Durchmesser >2 cm aber < 3 cm	-
T2	größter Durchmesser >3 cm aber < 5 cm <i>oder</i> - Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> - Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge <i>oder</i> die gesamte Lunge umfassen	größter Durchmesser >3 cm aber ≤ 7 cm <i>oder</i> - Infiltration des Hauptbronchus ≥2 cm distal der Carina <i>oder</i> - Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge aber nicht die gesamte Lunge umfassen.
T2a	größter Durchmesser > 3 cm, aber < 4 cm	größter Durchmesser >3 cm, aber ≤ 5 cm
T2b	größter Durchmesser >4 cm, aber ≤ 5 cm	größter Durchmesser >5 cm, aber ≤ 7 cm
T3	größter Durchmesser >5 cm, aber ≤ 7 cm <i>oder</i> - Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> - zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor	größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> - Infiltration von Thoraxwand (inklusive Superior Sulcus), Diaphragma, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Infiltration des Hauptbronchus <2 cm distal der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> - tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die die gesamte Lunge umfasst <i>oder</i> - zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor

Klassifikation	TNM-Klassifikation ab Januar 2017 – Version 8	TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 – Version 7
T-Klassifikation des Primärtumors		
T4	größter Durchmesser > 7 cm oder - mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina oder - zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	Tumor jeder Größe - mit direkter Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss oder - zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N-Klassifikation der Lymphknoten		
N0	keine Lymphknotenmetastase(n)	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M-Klassifikation von Metastasen		
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)	Fernmetastase(n)
M1a	- Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder - Pleura mit knotigem Befall oder - maligner Pleuraerguss oder - maligner Perikarderguss	- Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder - maligner Pleuraerguss oder - maligner Perikarderguss
M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ	Andere Fernmetastase(n)
M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen	-
mm = Millimeter; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen		

Quelle: UICC 7. bzw. 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach [12]

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M werden unterschiedliche Krankheitsstadien definiert (Tabelle 3-3). Je nach Schweregrad der Erkrankung wird zwischen frühen / lokal fortgeschrittenen, in der Regel operablen Stadien (IA-III A nach IASLC 7. Auflage), und fortgeschrittenen/metastasierten, nicht mehr operablen Stadien (IIIB-IV nach IASLC 7. Auflage) unterschieden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Stadien aufgrund des Verweises auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation nach IASLC 7. Auflage definiert [1]. Auch die Einschlusskriterien der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CA209-816 (siehe Modul 4) wurden anhand der zum Zeitpunkt des Studienbeginns gültigen IASLC 7. Auflage vorgenommen. Daher liegt diesem Dossier die Klassifikation in der 7. Auflage zugrunde. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Osimertinib [13].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage. Diese Stadien nach IASLC 7. Auflage entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 nach IASLC 8. Auflage. Es ergibt sich jedoch eine Unschärfe bei der Übertragung der Klassifikation. Durch die Änderung des T3-Deskriptors wird ein geringer Anteil der Tumoren aus dem Stadium IIB nach IASLC 7. Auflage in die Stadien IB bzw. IIA nach IASLC 8. Auflage herabgestuft. Diese Merkmale treten jedoch sehr selten auf (< 0,5 %) [14].

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

TNM-Klassifikation ab Januar 2017 – Version 8				TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 – Version 7			
Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernme-tastasen	Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernme-tastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0	Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0	IA	T1a, b	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0	-	-	-	-
IA3	T1c	N0	M0	-	-	-	-
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T1a, b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIB	T1a-c T2a,b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c T2a, b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a, b T2a, b T3 T4	N2 N2 N1, 2 N0, 1	M0 M0 M0 M0

TNM-Klassifikation ab Januar 2017 – Version 8				TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 – Version 7			
Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernme-tastasen	Stadium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fernme-tastasen
IIIB	T1a-c	N3	M0	IIIB	T1a, b	N3	M0
	T2 a,b	N3	M0		T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0		T3	N3	M0
	T4	N2	M0		T4	N3	M0
					T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	-	-	-	-
	T4	N3	M0				
IVA	jedes T	jedes N	M1a	IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b		jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c	-	-	-	-
TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen							

Quelle: UICC in 7. bzw. 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach [12]

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das sehr heterogene Stadium IIIA nach der Robinson-Klassifikation zur Unterscheidung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen weiter unterteilt [2, 15].

Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson gemäß DGHO-Leitlinie

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ ^a	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten
a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll.	

Quelle: DGHO-Leitlinie 2022 [2] und Robinson et al. [15]

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Auswahl der Therapie bei Lungenkarzinom ist der Allgemeinzustand des Patienten [3]. Ein übliches Instrument zur Einschätzung des

Allgemeinzustands ist der ECOG Performance Status (ECOG-PS) der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ([16], s. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: ECOG Performance Status zur Beurteilung des Allgemeinzustands

ECOG-PS	Erklärung/Beschreibung
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50 % der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = Performance Status	

Quelle: [16]

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms ist die Unterscheidung in NSCLC und SCLC sehr wichtig, da sich der jeweilige therapeutische Ansatz grundlegend unterscheidet [3].

Die histologische Tumor-Typisierung wird entsprechend der Kriterien der World Health Organization / International Agency for Research on Cancer (WHO/IARC)-Klassifikation vorgenommen [17]. Eine Übersicht der verschiedenen Lungenkarzinom-Typen gibt Tabelle 3-6.

Rund 20 % aller Lungenkarzinome entfallen auf das SCLC und ca. 80 % auf das NSCLC [4, 18]. Innerhalb des NSCLC werden wiederum die Plattenepithelkarzinome (ca. 20 % bis 35 %) von den Nicht-Plattenepithelkarzinomen (ca. 65 % bis 80 %) unterschieden [4, 19, 20]. In letztere Gruppe gehören insbesondere die Adenokarzinome (ca. 67 % der Nicht-Plattenepithelkarzinome) [4].

Tabelle 3-6: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren

Phänotyp	Typ	
SCLC	Kleinzelliges Karzinom	
NSCLC	Plattenepithelkarzinom	
	Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
		Neuroendokrine Tumoren (Großzelliges neuroendokrines Karzinom, Karzinoide, Präinvasive Läsion)
		Großzelliges Karzinom
		Adenosquamöses Karzinom
		Pleomorphes Karzinom
		Spindelzelliges Karzinom
		Riesenzelliges Karzinom
		Karzosarkom
		Pulmonales Blastom
		Andere und unklassifizierte Karzinome
		Tumoren vom Speicheldrüsentyp
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)		

Quelle: [3] (modifiziert nach [17])

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Das Lungenkarzinom gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen [2]. Laut der S3-Leitlinie sollen nun auch Patienten in frühen Stadien nach Tumorresektion auf Mutationen des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und nach Nachweis einer hohen PD-L1-Tumorexpression (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$) auf Mutationen der Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) getestet werden [3]. Für die neoadjuvante Behandlungssituation wird somit keine Testung empfohlen. Hintergrund der Empfehlungen zur Testung nach Tumorresektion ist die Zulassung des Immunonkologikums Atezolizumab im Jahr 2022 zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie für Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression und Tumoren ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation. Zudem ist seit Mai 2021 die erste und bisher einzige zielgerichtete Therapie für einen Teil der Patienten in frühen Stadien nach Tumorresektion zugelassen: Erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit bestimmten EGFR-Mutationen können adjuvant nach vollständiger Tumorresektion mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib behandelt werden. Für die neoadjuvante Behandlung sind zielgerichtete Therapien bei EGFR-Mutation oder ALK-Translokation weder zugelassen noch empfohlen [2, 3]. Somit werden Patienten mit Tumoren mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation neoadjuvant so behandelt wie Patienten ohne diese genetischen Veränderungen [2, 3].

In der Formulierung des vorliegenden Anwendungsgebiets wird auf die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie CA209-816 in Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. Gemäß diesen Kriterien wurden Patienten mit NSCLC mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation von der Studie ausgeschlossen.

Darüber hinaus stellt die Patientengruppe mit Tumoren mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nur einen geringen Anteil an den Patienten mit NSCLC dar (EGFR-Mutation: 10,3 – 14,1 % [13, 21], ALK-Translokation: 2,0 – 3,9 % [22]).

PD-L1-Expression

Aufgrund des Zulassungsstatus von Atezolizumab sollen laut der S3-Leitlinie nun auch Patienten in frühen Stadien nach Tumorresektion neben dem Mutationsstatus auf PD-L1-Expression untersucht werden [3]. Auch für eine Behandlung mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten die Patienten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression selektiert werden [1].

Charakterisierung der Zielpopulation

Nivolumab + Chemotherapie ist zugelassen für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko [1].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten mit hohem Rezidivrisiko aufgrund des Verweises auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II bis IIIA nach IASLC 7. Auflage. Diese Stadien nach IASLC 7. Auflage entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 nach IASLC 8. Auflage. Es ergibt sich jedoch eine Unschärfe bei der Übertragung der Klassifikation. Durch die Änderung des T3-Deskriptors wird ein geringer Anteil der Tumoren aus dem Stadium IIB nach IASLC 7. Auflage in die Stadien IB bzw. IIA nach IASLC 8. Auflage herabgestuft. Diese Merkmale treten jedoch sehr selten auf ($< 0,5$ %) [14]. Für die im Anwendungsgebiet relevanten Stadien wird in den deutschen Leitlinien (S3 und DGHO) eine neoadjuvante Behandlung empfohlen [2, 3].

Die Patienten haben eine Indikation zur Resektion des Tumors. Die Behandlung erfolgt daher prinzipiell mit kurativer Intention unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und der Komorbiditäten [2].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie zuvor ausgeführt ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten Krebsarten und wird in Deutschland pro Jahr bei rund 60.000 Patienten diagnostiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit der klinischen Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Als Therapieoptionen stehen prinzipiell eine Resektion mit oder ohne (neo-)adjuvante Therapie, eine Chemotherapie, eine Immuntherapie oder eine (Chemo-)Radiotherapie zur Verfügung [2, 3].

Die Resektion ist die entscheidende kurativ ausgerichtete Therapieoption. Etwa 30 bis 40 % der NSCLC-Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose in einem Stadium, das diese Option erlaubt. Dennoch stellen Patienten mit frühem oder lokal fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IB-IIIa gemäß UICC-Klassifikation in der 7. Auflage (IIA-IIIB/N2 gemäß 8. Auflage) eine Population mit hohem, ungedecktem Behandlungsbedarf dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Patientenkollektiv liegt unbehandelt bei nur 19 – 66 % und selbst mit potenziell kurativer Operation versterben ca. 50 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IB und 60 – 75 % der Patienten mit NSCLC im Stadium I-II an ihrer Krankheit [23–25].

Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Entscheidung zugunsten einer neoadjuvanten Therapie gefallen ist [26]. Daher wird im Folgenden ausschließlich die neoadjuvante Behandlung näher betrachtet.

Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC

Ziel der neoadjuvanten Behandlung

Ein Ansatzpunkt zur Verbesserung des Überlebens von Patienten mit resezierbarem NSCLC ist die neoadjuvante Behandlung. Die Heilungschancen steigen dabei durch Reduktion der Tumorgroße vor Operation sowie Beseitigung von Mikrometastasen und Minimierung des Rezidivrisikos [27].

Leitlinienempfehlungen zur neoadjuvanten Behandlung

Für die Behandlung des NSCLC sind die DGHO-Leitlinie und die S3-Leitlinie relevante nationale Leitlinien [2, 3]. Als internationale Leitlinien wurden die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [28, 29], die Leitlinie des US-amerikanischen NCCN [30] und die Leitlinie des Cancer Center Australia (CCA) identifiziert [31]. Im Folgenden sind die Empfehlungen der fünf Leitlinien zur neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC zusammengefasst.

Die aktuellen Leitlinien nehmen in ihren Empfehlungen Bezug auf die Tumorstadien nach IASLC 8. Auflage. Die im Anwendungsgebiet relevanten Tumorstadien II bis IIIa nach IASLC 7. Auflage entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 nach IASLC 8. Auflage. Für die im Anwendungsgebiet relevanten Stadien wird eine neoadjuvante Behandlung empfohlen. Es wird weitestgehend eine Chemotherapie empfohlen, vor allem bei Lymphknotenbefall. Dabei fließt je nach Leitlinie zum Teil die geplante Art der Resektion und die Lokalisation des Tumors in die Empfehlung mit ein [2, 3, 28–31]. Als Chemotherapie werden dabei Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Pemetrexed oder Paclitaxel) bzw. Etoposid empfohlen [2, 28–31]. Die

Auswahl der Komponenten sollte sich am Toxizitätsprofil der Wirkstoffe und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [2, 30].

Die Leitlinien erwähnen außerdem bereits die vielversprechenden Ergebnisse einer Zugabe von PD-1- und PD-L1- Inhibitoren im neoadjuvanten Setting [2, 3, 28]. Die DGHO- und die NCCN-Leitlinie empfehlen bereits Nivolumab + Chemotherapie [2, 30].

Für das Stadium III wird außerdem weitgehend eine neoadjuvante Chemoradiotherapie empfohlen, vor allem bei Lymphknotenbefall. Hierbei fließt je nach Leitlinie zum Teil die Lokalisation des Tumors in die Empfehlung mit ein [2, 3, 28–31].

Für Pancoast-Tumoren werden eine Chemoradiotherapie oder eine Chemotherapie gefolgt von einer simultanen Chemoradiotherapie empfohlen [2, 3, 28–31].

Therapeutischer Bedarf

Laut einer Metaanalyse basierend auf sieben Studien mit 988 Patienten verbessert die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation im Vergleich zur Operation ohne Chemotherapie das 5-Jahres-Gesamtüberleben nur um 6 % [27]. Diese schlechte Prognose resultiert aus einem Scheitern der potenziellen Heilung des kurativen Therapieansatzes aufgrund der Verhinderung der kurativen Operation, einer gescheiterten vollständigen Resektion (R0) oder eines Rezidivs nach R0-Resektion.

Nach vielen Jahren ohne therapeutische Fortschritte im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht dringender Bedarf an Arzneimitteln, welche die Chance auf Heilung erhöhen bzw. die Überlebenszeit verlängern bei akzeptablen Nebenwirkungen.

Stellenwert von Nivolumab + Chemotherapie

Nivolumab hat als erstes Immunonkologikum eine Zulassung für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erhalten. Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien unterstützt/reaktiviert Nivolumab als hoch spezifischer Inhibitor des Programmed Cell Death Protein-1-(PD-1-)Rezeptors die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr, Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. Für die platinbasierte Chemotherapie ist von einer komplementären Wirkung zu diesem immunonkologischen Effekt auszugehen (siehe Modul 2).

Ein entscheidender Vorteil der neoadjuvanten Therapie besteht darin, dass sie Mikrometastasen, die auch bei nicht-metastasierter Erkrankung vorhanden sein können, möglichst früh behandelt. Die PD-1-Blockade gilt hierbei als besonders wirksam für die Beseitigung von Mikrometastasen, da sie die Aktivierung und Vermehrung tumorspezifischer T-Zellen stimuliert. Diese tumorspezifischen T-Zellen verteilen sich systemisch und erreichen so auch entfernte Tumorherde [32]. Der Einsatz von Immunonkologika in der neoadjuvanten Phase ist dafür besonders geeignet, da die hohe Konzentration von Tumorantigenen im Primärtumor im Zusammenspiel mit antigenpräsentierenden Zellen im Tumormikromilieu die Aktivierung und Spezifizierung von antitumoralen T-Zellen sogar noch verstärkt [32]. Darüber hinaus kann die neoadjuvante Therapie das postoperative Wachstum von Metastasen

verhindern, das durch eine verringerte antitumorale Immunreaktion, bedingt durch den Operationsstress, ausgelöst werden kann [33]. Wird eine immunonkologische Behandlung neoadjuvant eingesetzt, kann sie außerdem die körpereigene Immunreaktion auf die möglicherweise während der Operation freigesetzten Tumorzellen vorbereiten [32, 34].

Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie CA209-816 unterstützen diesen Ansatz (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2). So verbesserte Nivolumab + Chemotherapie das Gesamtüberleben erheblich und das Ereignisfreie Überleben (EFS) beträchtlich: Das Sterberisiko wurde um 73 % und das Risiko für eine Verhinderung der kurativen Operation, eine gescheiterte vollständige Resektion (R0), ein Rezidiv oder Tod (EFS-Ereignis) um 50 % statistisch signifikant gegenüber alleiniger platinbasierter Chemotherapie gesenkt (Hazard Ratio (HR) = 0,37 (95 %-KI: 0,19; 0,71) bzw. HR = 0,50 (95 %-KI: 0,33; 0,75)). Folglich verdoppelt Nivolumab + Chemotherapie die Chance für eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz.

Da die neoadjuvante Behandlung nur aus 3 Zyklen besteht, erhöht sich die Gesamtbehandlungszeit einschließlich Resektion nur unwesentlich. Die kurze Dauer der neoadjuvanten Behandlung sowie die neoadjuvante Therapiesituation selbst (Tumor ist im Gegensatz zur adjuvanten Therapiesituation noch vorhanden) führen insgesamt auch zu einer hohen Compliance von über 90 %. In der Studie CA209-816 lag diese für Nivolumab + Chemotherapie bei 94 % [35].

Gleichzeitig zeigte sich in der Verträglichkeit insgesamt ein beträchtlicher Vorteil von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber alleiniger platinbasierter Chemotherapie, obwohl Nivolumab zusätzlich zur Chemotherapie gegeben wurde (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

Zusammengefasst kann Nivolumab + Chemotherapie den therapeutischen Bedarf decken, da diese Kombination nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung in der Kategorie Mortalität und zu einer beträchtlichen Verbesserung in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit gegenüber alleiniger Chemotherapie führt und die Chance auf Langzeitüberleben erhöht. Daher wird Nivolumab + Chemotherapie bereits in den aktuellen Leitlinien von der DGHO und dem NCCN empfohlen. Auch die S3- und die ESMO-Leitlinie heben die ersten Ergebnisse der Zulassungsstudie CA209-816 trotz fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (Jahr 2022 bzw. 2021) bereits positiv hervor.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2021 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD²-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung [4].

Bundesweite epidemiologische Daten zum NSCLC in den Stadien II – IIIA nach IASLC 7. Auflage liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz (inkl. Prognose) im Anwendungsgebiet auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit.

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI (ZfKD) mit den aktuellen epidemiologischen Daten [36]. Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2021 herangezogen [4].

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Im Jahr 2019 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.675 und für Frauen bei 23.546, für beide Geschlechter zusammen bei 59.221 [36]. Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI die Zahl der Neuerkrankungen für Männer mit 34.700 und für Frauen mit 25.000; das sind insgesamt 59.700 neu erkrankte Patienten [4].

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 3). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2018 im Median bei 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen [4].

Bei Betrachtung der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsraten ist in den letzten Jahren ein Rückgang bei den Männern und ein Anstieg bei den Frauen zu beobachten. Diese Tendenz lässt sich durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklären [4]. Trotz des Rückgangs der Europa-altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Männern blieb die absolute Anzahl von Neuerkrankungen bei Männern in den letzten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland nahezu konstant. Bei den Frauen führte sowohl die Zunahme der für Europa altersstandardisierten Erkrankungsraten als auch die demografische Entwicklung zu einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz [4, 36].

² ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2022

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	Prognose des RKI für 2022
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	50,8	51,9	52,3	53,1	55,9	59,0
Männlich	91,4	88,5	88,7	87,3	87,0	84,1
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	21.086	21.651	21.900	22.296	23.546	25.000
Männlich	36.710	35.951	36.145	35.694	35.675	34.700
Gesamt	57.796	57.602	58.045	57.990	59.221	59.700
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6	-
Männlich	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7	-
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453	-
Männlich	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029	-
Gesamt	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482	-
RKI = Robert Koch-Institut						

Quellen: [4, 36]

Überleben von Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für die Jahre 2017–2018 betrug für Männer 9 % und für Frauen 13 % und spiegelt die schlechte Prognose wider [4].

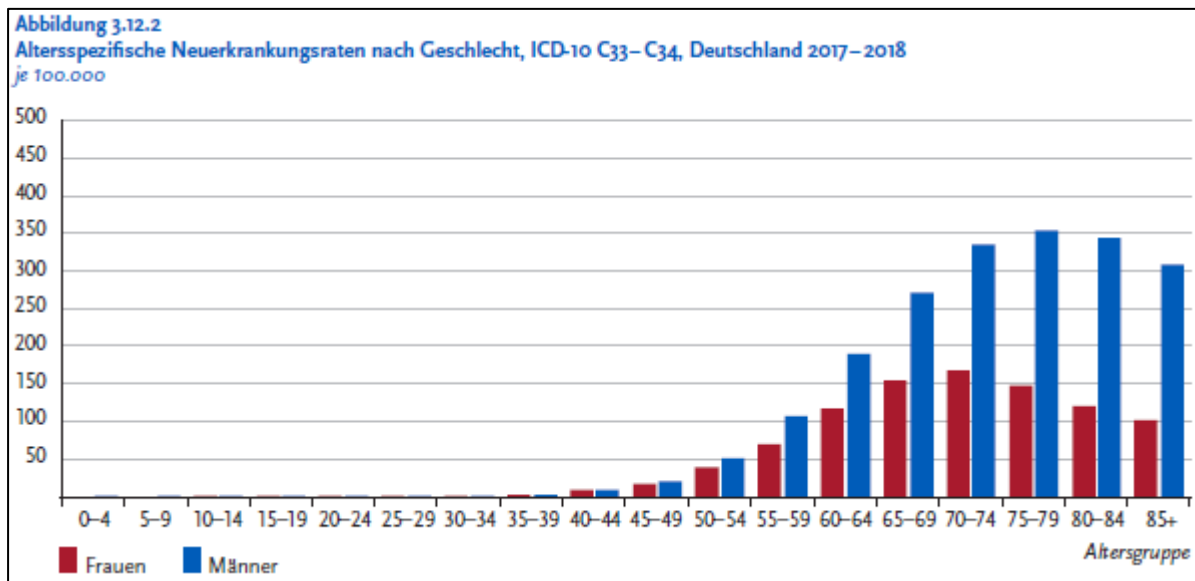


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2017–2018

Quelle: [4]

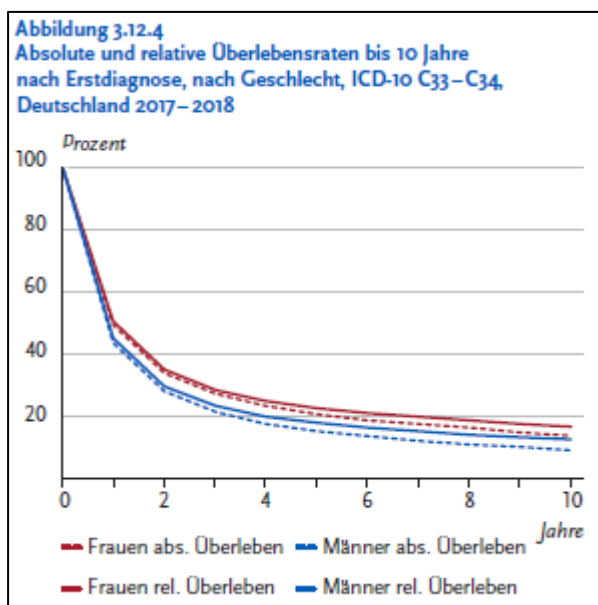


Abbildung 4: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2017–2018

Quelle: [4]

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2019 betrug bei Männern 54.029 und bei Frauen 39.453, somit insgesamt 93.482 [4]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb

der 5 Jahre zuvor neu an Lungenkarzinom erkrankt waren. Eine Prognose des RKI für das Jahr 2022 liegt für die 5-Jahres-Prävalenz im Gegensatz zur Inzidenz nicht vor [4].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Inzidenz wird für das Jahr 2022 die Prognose des RKI verwendet [4]. Die Prognose der Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2028 und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2028 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt (Destatis) vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Männer wird eine konstante rohe Inzidenz- und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2023 bis 2028 angenommen. Die Entwicklung dieser Raten bis zum Jahr 2022 bzw. 2019 ist in Tabelle 3-7 dargestellt. Die rohe Inzidenzrate (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer sank vom Jahr 2015 (91,4) bis zum Jahr 2019 (87,0) geringfügig [36]. Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI eine rohe Inzidenzrate von 84,1 [4]. Diese rohe Inzidenzrate von 84,1 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten (immer pro 100.000 Einwohner angegeben) für Männer lagen zwischen 130,5 im Jahr 2015 und 131,7 im Jahr 2019 [36]. Eine Prognose vom RKI für das Jahr 2022 liegt nicht vor [4]. Der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzraten der Jahre 2015 bis 2019 von 131,9 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommenen rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder zurückgehen.

Für Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2016 bis 2019 und 2022 und die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2016 bis 2019 mittels linearen Regressionsgleichungen auf die Jahre 2023 bis 2028 extrapoliert. Die rohen Inzidenzraten und rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für Frauen stiegen in den letzten Jahren kontinuierlich an (siehe Tabelle 3-7). Daher wird auch für die nächsten Jahre von einer weiteren Steigerung dieser Raten ausgegangen. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2016 verwendet. Für die rohe Inzidenzrate wurde in die Regressionsgleichung auch die Prognose des RKI für 2022 einbezogen, für die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate lag keine Prognose vor [4]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei y die rohe Inzidenzrate bzw. die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und x das Jahr bezeichnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen:

$$y = 1,2698x - 2508,5;$$
$$(R^2 = 0,9561)$$

Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen: $y = 2,41x - 4771,7;$
($R^2 = 0,9519$)

Beide Regressionen weisen ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. Denn es werden jeweils knapp über 95 % der Streuung in den Daten durch die lineare Regression erklärt.

Auf Basis dieser Gleichungen werden die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Raten für Frauen erhalten. Diese lineare Extrapolation stellt eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht auszuschließen ist, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Zur Schätzung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2023 bis 2028 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom Destatis vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante "moderater Wanderungssaldo" der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 des Destatis verwendet [37]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2023 bis 2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	60,3	61,6	62,8	64,1	65,4	66,7
Männlich	84,1	84,1	84,1	84,1	84,1	84,1
Inzidenz, Fallzahlen						
Weiblich	25.387	25.905	26.416	26.917	27.411	27.898
Männlich	34.475	34.447	34.411	34.371	34.323	34.268
Gesamt	59.862	60.352	60.827	61.288	61.734	62.166
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Weiblich	103,7	106,1	108,6	111,0	113,4	115,8
Männlich	131,9	131,9	131,9	131,9	131,9	131,9
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Weiblich	43.667	44.653	45.627	46.583	47.527	48.459
Männlich	54.069	54.025	53.970	53.907	53.831	53.744
Gesamt	97.736	98.678	99.597	100.490	101.358	102.203

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [4, 36, 37]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die

Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab + Chemotherapie		
– Patienten ohne Pancoast-Tumoren	124 – 1.067	109 – 935
– Patienten mit Pancoast-Tumoren	4 – 66	4 – 58
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Ableitung der Zielpopulationen werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, frühe Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet, ein Arbeitspapier des IQWiG, ein Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), eine Datenbankanalyse aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) sowie verschiedene systematische Reviews herangezogen.

Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurden die Zielpopulationen schrittweise entsprechend Abbildung 5 berechnet [38]. Zuerst wurden die Anteile der Patienten für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus einem vorangegangenen Schritt übertragen (siehe Tabelle 3-14). Diese Vorgehensweise entspricht im Grundsatz derjenigen bei der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib im Anwendungsgebiet

adjuvante „Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen“ [13]. Die gewählte Vorgehensweise ist konsistent zu derjenigen in anderen frühen Nutzenbewertungen [22, 39, 40].

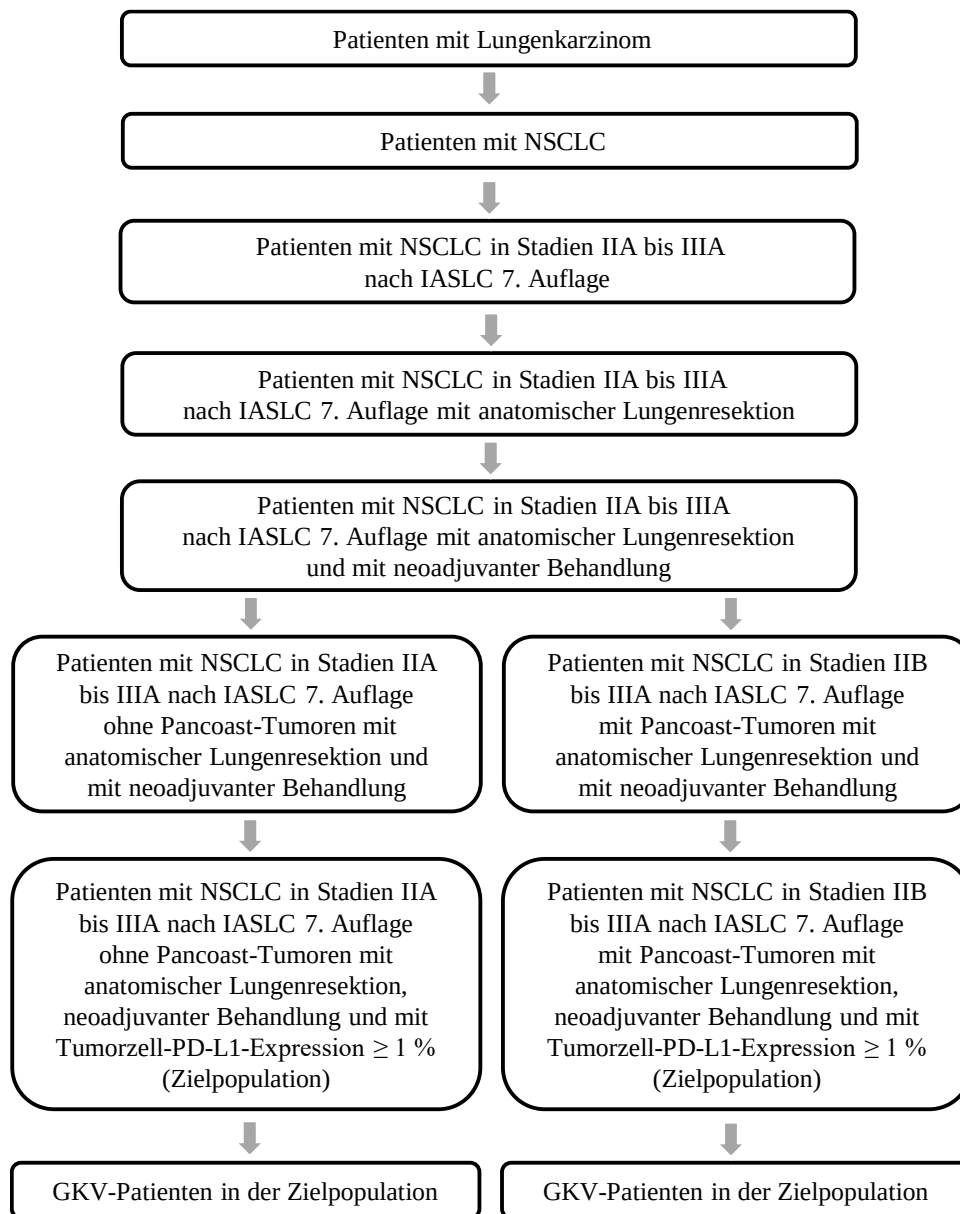


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulationen

Quelle: Eigene Darstellung

Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz des betrachteten Jahres verwendet. Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patienten der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für die neoadjuvante Therapie nicht mehr in Frage kommen [13, 21, 22, 39–41]. Für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wird somit die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz von 59.862 Patienten für das Jahr 2023 als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen.

Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom wird einem Bericht des IQWiG zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation entnommen [42]. Die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % wurde bereits vom G-BA bei der aktuellen frühen Nutzenbewertung von Tepotinib zu Grunde gelegt [43] und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage

Der Anteil der Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage an den Patienten mit NSCLC lässt sich der Kennzahlenauswertung 2018 im Jahresbericht der 49 zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG entnehmen [44]. Die Kennzahlenauswertung 2018 mit dem Kennzahlenjahr 2016 wird herangezogen, da in diesem Jahresbericht die Krankheitsstadien letztmalig nach IASLC 7. Auflage klassifiziert wurden. Neben Gesamtzahl und Verteilung der Primärfälle nach Stadium findet sich dort auch der jeweilige Anteil operativer Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion (siehe Tabelle 3-10). Die Angaben zu den Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage werden für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-10: Verteilung der Stadien und der jeweiligen Resektionshäufigkeit bei Patienten mit NSCLC nach IASLC 7. Auflage (Deutschland)

Stadium nach IASLC 7. Auflage	Primärfälle		Operative Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion	
	Anzahl	Anteil an Gesamt	Anzahl	Anteil pro Stadium
IA	2.517	13,62 %	1.877	74,57 %
IB	1.320	7,14 %	1.010	76,52 %
IIA	1.031	5,58 %	787	76,33 %
IIB	1.023	5,53 %	712	69,60 %
IIIA	2.663	14,41 %	1.247	46,83 %
IIIB	1.892	10,24 %	178	9,41 %
IV	8.037	43,48 %	352	4,38 %
Gesamt (IA – IV)	18.483	100 %	6.163	n.a.
IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer				

Quelle: Modifiziert nach [44]

Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage mit anatomischer Lungenresektion

Der jeweilige Anteil operativer Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion in den Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage in Tabelle 3-10 wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage mit anatomischer Lungenresektion und mit neoadjuvanter Behandlung

Der jeweilige Anteil von Patienten mit NSCLC in Stadien II bis III nach IASLC 7. Auflage mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten, wird mittels einer Analyse der Nationalen Krebsdatenbank der USA der Jahre 2006 bis 2012 [45] und eines systematischen Reviews von multizentrischen Studien mit mehr als 50 Patienten ab dem Jahr 2000 in Nordamerika, Europa und Asien [46] bestimmt. Die jeweilige Spanne in Form von Minimum und Maximum in den Stadien II und III findet sich in Tabelle 3-11 und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen. Die Ungenauigkeit, die sich dadurch ergibt, dass in den Studien die Stadien II bis III ohne Differenzierung in die jeweiligen Substadien A und B im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgewertet wurden [45, 46], ist marginal. Denn zum einen liegt die Resektionshäufigkeit in den Substadien von Stadium II in einer vergleichbaren Größenordnung (Tabelle 3-10), und zum anderen wird in Stadium IIIA im Vergleich zu Stadium IIIB erheblich häufiger reseziert (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-11: Anteil von Patienten mit NSCLC in Stadien II und III (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten

Stadium nach IASLC 7. Auflage	Referenz	Art der Datenerhebung	Anzahl der Patienten ⁽¹⁾	Anteil mit neoadjuvanter Therapie	Ausprägung
II	[45]	Datenbankanalyse (USA, 2006-2012)	23.334	2,41 %	Min
	[46]	Systematischer Review (Studie in den USA, 2003-2009)	5.407	14,17 %	Max
III	[45]	Datenbankanalyse (USA, 2006-2012)	11.800	5,02 %	Min
	[46]	Systematischer Review (Studie in Kanada, 2005-2012)	133	44,36 %	Max
IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; Max = Maximum; Min = Minimum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)					
(1) Patienten mit NSCLC und anatomischer Lungenresektion.					

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [45, 46]

Die jeweiligen Werte zum Anteil von Patienten mit NSCLC in Stadien II und III (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten (Tabelle 3-11), stammen aus Ländern mit einer vergleichbaren gesundheitlichen Versorgung wie in Deutschland (USA, Kanada). Für Deutschland liegen Daten hierzu auf Basis der Beobachtungsstudie CRISP für die Jahre 2018-2021 vor, jedoch gemäß Staging-System der IASLC 8. Auflage [47]. Die CRISP-Daten für die jeweiligen Stadien, die der 8. Auflage der IASLC entsprechen [47], liegen innerhalb der verwendeten Spanne nach IASLC 7. Auflage (siehe Tabelle 3-11).

Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA ohne Pancoast-Tumoren sowie in Stadien IIB bis IIIA mit Pancoast-Tumoren (jeweils nach IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion und mit neoadjuvanter Behandlung

Der Anteil von Patienten mit Pancoast-Tumoren an Patienten mit NSCLC insgesamt wird mit 3 % bis 5 % angegeben [48]. Pancoast-Tumoren sind jedoch bei Erstdiagnose bereits lokal fortgeschritten und somit definitionsgemäß T3- oder T4-Tumoren [48]. Damit fallen sie gemäß Staging-System der IASLC 7. Auflage je nach N- und M-Status in die Stadien IIB, IIIA, IIIB oder IV [48]. Daher können die prozentualen Anteile der Patienten mit NSCLC in den relevanten Stadien IIA bis IIIA (Tabelle 3-10) nicht jeweils um 3 % bis 5 % reduziert werden, um die Patienten mit NSCLC in solche ohne bzw. mit Pancoast-Tumoren aufzuteilen. Die Aufteilung in die beiden Patientenpopulationen erfolgt demnach ausschließlich für die hier relevanten Stadien IIB und IIIA sowie für die Stadien IIIB und IV, die jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst sind. Für die Aufteilung wurde der nachfolgend beschriebene Ansatz gewählt.

Der Anteil von Patienten mit Pancoast-Tumoren in Höhe von 3 % bis 5 % an den 18.483 Primärfällen mit NSCLC insgesamt in Tabelle 3-10 entspricht 554 bis 924 Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIB bis IV. Unter der Annahme einer gleichen Verteilung der Patienten mit Pancoast-Tumoren auf die Stadien IIB bis IV wie bei den Primärfällen auf die Stadien IIB bis IV aus Tabelle 3-10 ergibt sich der in Tabelle 3-12 aufgeführte Anteil der Patienten mit Pancoast-Tumoren an den Primärfällen in den Stadien IIB bis IV.

Tabelle 3-12: Ableitung des Anteils der Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIB bis IV nach IASLC 7. Auflage (Deutschland)

Stadium nach IASLC 7. Auflage	Primärfälle mit NSCLC nach Stadium		Anzahl der Patienten mit Pancoast-Tumoren nach Stadium		Anteil der Patienten mit Pancoast-Tumoren an Primärfällen nach Stadium	
	Anzahl	Anteil an Gesamt (IIB – IV)	Min. (bei 3 %)	Max. (bei 5 %)	Min.	Max.
{1}	{2} ⁽¹⁾	{3}	{4}	{5}	{6} = {4} / {2}	{7} = {5} / {2}
IIB	1.023	7,51 %	42	69	4,07 %	6,79 %
IIIA	2.663	19,56 %	108	181	4,07 %	6,79 %
IIIB	1.892	13,90 %	77	128	4,07 %	6,79 %
IV	8.037	59,03 %	327	546	4,07 %	6,79 %
Gesamt (IIB – IV)	13.615	100 %	554	924	n.a.	n.a.
IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; Max = Maximum; Min = Minimum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)						
(1) Werte aus Tabelle 3-10 [44].						

Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis von [44, 48]

Der Anteil der Patienten mit Pancoast-Tumoren an den Patienten mit NSCLC mit anatomischer Lungenresektion und mit neoadjuvanter Behandlung in den hier relevanten Stadien IIB und IIIA beträgt jeweils zwischen 4,07 % und 6,79 % (Tabelle 3-12).

In Tabelle 3-13 ist der jeweilige Anteil der Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage für die Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden Patientengruppen zusammengestellt, der für die weiteren Berechnungen herangezogen wird.

Tabelle 3-13: Anteil der NSCLC-Patienten mit Pancoast-Tumoren in den Stadien IIA bis IIIA nach IASLC 7. Auflage

Stadium nach IASLC 7. Auflage	Anteil der Patienten mit Pancoast-Tumoren an den NSCLC-Patienten mit anatomischer Lungenresektion und neoadjuvanter Behandlung	
	Min.	Max.
IIA ⁽¹⁾	0 %	0 %
IIB	4,07 %	6,79 %
IIIA	4,07 %	6,79 %
IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; Max = Maximum; Min = Minimum; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)		
(1) Patienten mit Pancoast-Tumoren befinden sich definitionsgemäß nicht in Stadium IIA [48].		

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von [44, 48]

Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA ohne Pancoast-Tumoren sowie in Stadien IIB bis IIIA mit Pancoast-Tumoren (jeweils nach IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion, neoadjuvanter Therapie und mit PD-L1 ≥ 1 % (Zielpopulationen)

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % an den Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA ohne Pancoast-Tumoren sowie in Stadien IIB bis IIIA mit Pancoast-Tumoren (jeweils nach IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion und neoadjuvanter Therapie wurde die Zulassungsstudie CA209-816 des pU [49] herangezogen. Dabei wurde angenommen, dass diese Anteile ebenso bei Patienten mit Pancoast-Tumoren wie bei Patienten ohne Pancoast-Tumoren herangezogen werden können, da gesonderte Auswertungen zu Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht vorliegen.

Von den insgesamt randomisierten 474 Patienten mit quantifizierbarer Tumorzell-PD-L1-Expression zu Studienbeginn wiesen 259 Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % auf [49]. Das entspricht einem Anteil von 54,6 %, der für die weiteren Berechnungen herangezogen wird (siehe Tabelle 3-14).

GKV-Patienten in der jeweiligen Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,6 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 73.822.365 GKV-Versicherten im September 2022 laut Übersicht vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [50] und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2022 (84.270.625) auf Basis des Zensus 2011 des Destatis [51].

Ableitung der jeweiligen Zielpopulation

Die Zielpopulationen wurden ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte ermittelt (siehe Tabelle 3-14). Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab + Chemotherapie bei Patienten ohne Pancoast-Tumoren wurde auf 109 bis 935 Patienten geschätzt. Die GKV-Zielpopulation für Nivolumab + Chemotherapie bei Patienten mit Pancoast-Tumoren wurde auf 4 bis 58 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-14: Ableitung der Zielpopulationen

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
1	Patienten mit Lungenkrebs	59.862	59.862			n.a.
2	Patienten mit NSCLC	44.058	50.045	73,6 %	83,6 %	1
3	Patienten mit NSCLC in Stadien IIA ohne Pancoast-Tumoren (IASLC 7. Auflage)	2.458	2.792	5,58 %	5,58 %	2
4	Patienten mit NSCLC in Stadien IIB inkl. Pancoast-Tumoren (IASLC 7. Auflage)	2.436	2.767	5,53 %	5,53 %	2

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
5	Patienten mit NSCLC in Stadium IIIA <i>inkl. Pancoast-Tumoren</i> (IASLC 7. Auflage)	6.349	7.211	14,41 %	14,41 %	2
6	Patienten mit NSCLC in Stadium IIA (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren und mit anatomischer Lungenresektion	1.877	2.132	76,33 %	76,33 %	3
7	Patienten mit NSCLC in Stadium IIB (IASLC 7. Auflage) <i>inkl. Pancoast-Tumoren</i> und mit anatomischer Lungenresektion	1.696	1.926	69,60 %	69,60 %	4
8	Patienten mit NSCLC in Stadium IIIA (IASLC 7. Auflage) <i>inkl. Pancoast-Tumoren</i> und mit anatomischer Lungenresektion	2.973	3.377	46,83 %	46,83 %	5
9	Patienten mit NSCLC in Stadium IIA (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	45	302	2,41 %	14,17 %	6
10	Patienten mit NSCLC in Stadium IIB (IASLC 7. Auflage) <i>inkl. Pancoast-Tumoren</i> mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	41	273	2,41 %	14,17 %	7
11	Patienten mit Pancoast-Tumoren (NSCLC) in Stadium IIB (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx (CRT)	2	19	4,07 %	6,79 %	10
12	Patienten mit NSCLC in Stadium IIB (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	39	254			10 minus 11
13	Patienten mit NSCLC in Stadium IIIA (IASLC 7. Auflage) <i>inkl. Pancoast-Tumoren</i> mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	149	1.498	5,02 %	44,36 %	8
14	Patienten mit Pancoast-Tumoren (NSCLC) in Stadium IIIA (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx (CRT)	6	102	4,07 %	6,79 %	13
15	Patienten mit NSCLC in Stadium IIIA (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	143	1.396			13 minus 14

Nr.	Population	Anzahl Patienten Min.	Anzahl Patienten Max.	Anteil Min.	Anteil Max.	Anteil von Nr.
16	Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx	227	1.953			9 plus 12 plus 15
17	Patienten mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIA (IASLC 7. Auflage) ohne Pancoast-Tumoren mit anatomischer Lungenresektion, neoadj. Tx und mit PD-L1 ≥ 1 %	124	1.067	54,6 %	54,6 %	16
18	GKV-Patienten ohne Pancoast-Tumoren in der Zielpopulation	109	935	87,6 %	87,6 %	17
19	Patienten mit Pancoast-Tumoren (NSCLC) in Stadien IIB und IIIA (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion und neoadj. Tx (CRT)	8	120			11 plus 14
20	Patienten mit Pancoast-Tumoren (NSCLC) in Stadien IIB und IIIA (IASLC 7. Auflage) mit anatomischer Lungenresektion, neoadj. Tx (CRT) und mit PD-L1 ≥ 1 %	4	66	54,6 %	54,6 %	19
21	GKV-Patienten mit Pancoast-Tumoren in der Zielpopulation	4	58	87,6 %	87,6 %	20
CRT = Chemoradiotherapie; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; Max = Maximum; Min = Minimum; Neoadj = Neoadjuvant; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Tx = Behandlung						

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [13, 21, 22, 42–46, 48–51]

Berücksichtigung von Unsicherheit

Unsicherheit bei der Ableitung der jeweiligen Zielpopulation wurde soweit möglich durch die Verwendung von Spannen bei den einzelnen Anteilswerten berücksichtigt.

Darüber hinaus verbleibt jedoch solche Unsicherheit, die sich nicht in Form von Spannen quantifizieren lässt. Hierzu zählt die Verwendung des DKG-Berichts zur Verteilung der Stadien und der jeweiligen Resektionshäufigkeit bei Patienten mit Lungenkarzinom [44]. So bezieht sich dieser Bericht auf Patienten mit Lungenkarzinom allgemein und nicht speziell auf Patienten mit NSCLC. Es wurde daher die Annahme getroffen, dass die Stadienverteilung und jeweilige Resektionshäufigkeit vergleichbar ist bei Patienten mit NSCLC und Patienten mit Lungenkarzinom allgemein. Ein weiterer Aspekt bezieht sich auf Pancoast-Tumoren. In dem DKG-Bericht sind NSCLC in Form von Pancoast-Tumoren (Sulcus-superior-Tumoren) nicht ausdrücklich ausgeschlossen; es wurde daher angenommen, dass diese Tumor-Entität in der

Kennzahlenauswertung [44] enthalten ist. Denn eine gesonderte Auswertung zu Primärfällen von Pancoast-Tumoren liegt nicht vor.

Gleiches gilt für die jeweiligen Anteile der Patienten mit neoadjuvanter Behandlung sowie mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Es wurde angenommen, dass diese Anteile ebenso bei Patienten mit Pancoast-Tumoren wie bei Patienten ohne Pancoast-Tumoren herangezogen werden können, da gesonderte Auswertungen zu Patienten mit Pancoast-Tumoren nicht vorliegen.

Die Auswirkung der oben beschriebenen Annahmen lässt sich jedoch nicht quantifizieren. Somit können die jeweiligen Spannen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und damit auch der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-14 sowohl unter- als auch überschätzt sein.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab + Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ – Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren	Erheblich	109 – 935
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenz des Lungenkarzinoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für jede der beiden Patientengruppen ermittelt (Tabelle 3-14).

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der ZVT (siehe Abschnitt 3.1.1) liegt für die Patientengruppe ohne Pancoast-Tumoren (109 bis 935) vor (Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Für die Patientengruppe mit Pancoast-Tumoren (4 bis 58) kann auf Basis der vorliegenden Daten kein Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der ZVT (siehe Abschnitt 3.1.1) abgeleitet werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) wurden hinsichtlich relevanter Informationen durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach

aktuell gültigen Leitlinien zum NSCLC recherchiert. Dabei wurde primär die nationale S3-Leitlinie und zusätzlich die Leitlinien von DGHO, ESMO, NCCN und CCA herangezogen.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Recherche auf den Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Insbesondere wurde zur Erhebung der epidemiologischen Daten auf die Datenbanken des RKI und von Destatis zugegriffen.

Abschnitt 3.2.4

Zusätzlich zur Vorgehensweise der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 wurden bisherige frühen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet NSCLC gesichtet. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) über PubMed (www.pubmed.gov). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten wurden entsprechend der Vorgabe die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken (www.bundesgesundheitsministerium.de) und Daten von Destatis (www.destatis.de) herangezogen.

Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-14 (Ableitung der Zielpopulationen) sowie insbesondere den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 dieses Dokuments entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2022; 2022. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>, aufgerufen am 29.06.2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
 4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe; 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 29.06.2023.
 5. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht; 2015. Verfügbar unter: https://www.berlin.de/gkr/_assets/jahresbericht-2009-2012.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
 6. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2020; Erstellungsdatum 03.01.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf, aufgerufen am 11.02.2022.
 7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening; The National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med 2011; 365(5):395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
 8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. IQWiG-Berichte - Nr. 982 - Abschlussbericht - Auftrag: S10-02, Version 1.0, Stand: 19.10.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebsscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf, aufgerufen am 05.04.2023.
 9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 2001; 91(6):876–87. doi: 10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::AID-IJC1139>3.0.CO;2-7.
 10. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl):149S-160S. doi: 10.1378/chest.07-1358.

11. Marcus MW, Chen Y, Duffy SW, Field JK. Impact of comorbidity on lung cancer mortality - a report from the Liverpool Lung Project. *Oncol Lett* 2015; 9(4):1902–6. doi: 10.3892/ol.2015.2916.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2016.; 2016. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-11042017T094315/@@guideline/html/index.html#ID0EDKAE>, aufgerufen am 17.07.2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie) vom 16. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
14. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7):990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
15. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner, H., Jr., Stevens CW, American College of Chest, Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):243S-265S. doi: 10.1378/chest.07-1379.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649–55.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(9):1243–60. doi: 10.1097/jto.0000000000000630.
18. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Präsentation vom 23.2.2018, T. Blum, H. Barlag. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 23.02.2018; 2018. Verfügbar unter: https://adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/7._BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPilnkW6nVKQ8

- k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D, aufgerufen am 30.11.2022.
19. de Castro J, Tagliaferri, P, de Lima VC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. European journal of cancer care 2017; 26(6):e12734. doi: 10.1111/ecc.12734.
 20. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non–Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2015; 24(8):1254–61. doi: 10.1158/1055-9965.epi-14-1149.
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378, Stand 30.03.2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf, aufgerufen am 29.03.2023.
 23. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009; 136(1):260–71. doi: 10.1378/chest.08-0978.
 24. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. Journal of Thoracic Oncology 2007; 2(8):706–14. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
 25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-180; Nivolumab zur neo-adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC. Datum: 01.11.2022; 2022.
 27. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature: Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone in Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2006; 1(7):611–21. doi: 10.1016/S1556-0864(15)30371-3.
 28. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
29. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12):1637–42. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
30. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
31. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer - sections on the clinical benefit of neoadjuvant chemotherapy for patients with operable NSCLC; 2018. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer#_ga=2.105447235.1979030379.1654781667-1751007528.1654781667, aufgerufen am 29.06.2023.
32. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* 2020; 367(6477). doi: 10.1126/science.aax0182.
33. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res* 2017; 77(7):1548–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1536.
34. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiew SF, Takeda K et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016; 6(12):1382–99. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577.
35. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Addendum 01 to the Primary Clinical Study Report for Study CA209816. randomized, open-label, phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy in early stage NSCLC (CHECKMATE 816: checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 816). Report date: 22.11.2022; 2022.
36. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2004-2019; Datenstand: 13.09.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>, aufgerufen am 15.09.2022.
37. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020: Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035; 2021. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publicationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 29.03.2023.
38. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation; data on file; 2023.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 674; Stand: 11.10.2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf, aufgerufen am 29.03.2023.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) vom 5. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf, aufgerufen am 20.07.2023.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Arbeitspapier Stand 29.07.2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf, aufgerufen am 29.03.2023.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten) vom 01.09.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
44. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2018. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016. Stand 20.04.2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20alt/lz_jahresbericht-2018-A1_180420.pdf&cid=51682, aufgerufen am 29.06.2023.
45. MacLean M, Luo X, Wang S, Kernstine K, Gerber DE, Xie Y. Outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in stage 2 and 3 non-small cell lung cancer: an

- analysis of the National Cancer Database. *Oncotarget* 2018; 9(36):24470–9. doi: 10.18632/oncotarget.25327.
46. Waser N, Vo L, McKenna M, Penrod JR, Goring S. Real-world treatment patterns in resectable (stages I-III) non-small-cell lung cancer: a systematic literature review (incl. suppl.). *Future Oncol* 2022; 18(12):1519–30. doi: 10.2217/fon-2021-1417.
 47. AIO Studien gmbH. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim analysis 2021. Database cut: 30.06.2021. Data on file; 2021.
 48. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Karapantzos I et al. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 4(Suppl 4):S342-58. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.08.
 49. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Primary Clinical Study Report for Study CA209816 randomized, open-label, phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy in early stage NSCLC (CHECKMATE 816: checkpoint pathway and nivolumab clinical trial evaluation 816). Report date: 16.12.2021; 2021.
 50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. Stand: 03.01.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf, aufgerufen am 02.05.2022.
 51. Destatis. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022. Stand: 21.12.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2022.html>, aufgerufen am 02.05.2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾				
Nivolumab	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	3,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75–100 mg/qm KOF parenteral	3,0	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 416,67–500 mg/qm KOF (AUC 5 - 6) parenteral	3,0	1
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25–30 mg/qm KOF parenteral	3,0	2
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.000 - 1.250 mg/qm KOF parenteral	3,0	2
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 - 75 mg/qm KOF parenteral	3,0	1
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175–200 mg/qm KOF parenteral	3,0	1
+ Pemetrexed ⁽²⁾		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	3,0	1
+ Etoposid		Zyklen: alle 3 Wochen 5x 50–100 mg/qm KOF parenteral	3,0	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie ⁽³⁾				
Radiotherapie	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	45 Gy in 1,8 Gy Fraktionen, über einen Zeitraum von 5 Wochen	5,0	5
in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral	2,0	1
Vinorelbin		Zyklen: alle 4 Wochen 3 x 25 mg/qm KOF parenteral	2,0	3
in Kombination mit Cisplatin + Etoposid				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 4 Wochen 2 x 50 mg/qm KOF parenteral	2,0	2
Etoposid		Zyklen: alle 4 Wochen 5 x 50 mg/qm KOF parenteral	2,0	5
in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	2,0	1
Pemetrexed ⁽²⁾		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2,0	1
in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel				
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: wöchentlich 1x 166,67 mg/qm KOF (AUC 2) parenteral	5,0	1
+ Paclitaxel		Zyklen: wöchentlich 1x 50 mg/qm KOF parenteral	5,0	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 416,67 mg/qm KOF (AUC 5) parenteral	2,0	1
+ Pemetrexed ⁽²⁾	mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2,0	1

Gy = Gray; KOF = Körperoberfläche; l = Liter; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; qm = Quadratmeter; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

- (1) Die Regime der platinbasierten Chemotherapie als Teil der zu bewertenden Therapie in Kombination mit Nivolumab und als ZVT sind identisch und werden deshalb nur einmal dargestellt.
- (2) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie
- (3) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind:
 - Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3;
 - Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0;
 - Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0;
 - Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3;
 - Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Folgenden wird zuerst die Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie allgemein und des nicht-medikamentösen Anteils im Speziellen beschrieben. Die Beschreibung der Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten für Arzneimittel im ambulanten Sektor erfolgt danach.

Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie allgemein und des nicht-medikamentösen Anteils im Speziellen

Die GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie setzen sich definitionsgemäß aus medikamentösen Kosten für die Chemotherapie und nicht-medikamentösen Kosten für die Strahlentherapie zusammen. Darüber hinaus wird die simultane Chemoradiotherapie sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt [1, 2]. Somit können sich die GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie im Anwendungsgebiet patientenindividuell stark

unterscheiden. Daher wurden in der nachfolgenden Betrachtung die minimalen und maximalen Kosten der simultanen Chemoradiotherapie abgeschätzt, und zwar abhängig von der Inanspruchnahme im ambulanten und/oder stationären Versorgungssektor. Daten zur Verteilung der Inanspruchnahme nach ambulantem oder stationärem Sektor bei der Durchführung der simultanen Chemoradiotherapie in Deutschland wurden nicht identifiziert. Daher waren begründete Annahmen für die Abschätzung der minimalen und maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie im Anwendungsgebiet zu treffen.

So wurde für die *Berechnung der minimalen Kosten* davon ausgegangen, dass die simultane Chemoradiotherapie vollständig im ambulanten Sektor durchgeführt wird.

Für die *Berechnung der maximalen Kosten* wurde davon ausgegangen, dass die simultane Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils stationär über 5 Tage im Krankenhaus und in der restlichen Zeit im ambulanten Sektor durchgeführt wird. Dieses Szenario gründet sich darauf, dass bei manchen Zytostatika eine intensivere Überwachung notwendig ist oder es sich für die Patienten um eine belastendere Therapie handelt, die daher zu bestimmten Zeiten im Verlauf der simultanen Chemoradiotherapie stationär durchgeführt wird [1, 2].

Im Folgenden wird jeweils die Ermittlung des nicht-medikamentösen Anteils bei den minimalen sowie maximalen GKV-Kosten der simultanen Chemoradiotherapie beschrieben. Die Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten für Arzneimittel im ambulanten Sektor erfolgt danach.

Nicht-medikamentöser Anteil der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie

Der nicht-medikamentöse Anteil der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie besteht ausschließlich aus den GKV-Kosten für die Strahlentherapie im ambulanten Sektor. Diese Kosten wurden anhand des öffentlich verfügbaren Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 2. Quartal 2023 geschätzt [3]. Die Berechnung basiert auf 25 Bestrahlungssitzungen bei konventioneller Fraktionierung der Gesamtdosis von 45 Gray (Gy) in 1,8 Gy pro Tag (siehe Tabelle 3-16).

Die nachfolgende Tabelle 3-17 listet die GKV-relevanten Leistungen bei Strahlentherapie im ambulanten Sektor und die Kosten dieses nicht-medikamentösen Anteils an den minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie auf.

Tabelle 3-17: Kosten des nicht-medikamentösen Anteils der minimalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit den insgesamt 25 Bestrahlungssitzungen

EBM-Ziffer	Leitung	Euro-Wert	Anzahl der Leistung	Kosten
Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit den insgesamt 25 Bestrahlungssitzungen				
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung ...	119,63 €	1-mal pro Behandlungsfall im Quartal	119,63 €
25215	Hygienezuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 25210, 25211 und 25214	0,23 €	1-mal pro Behandlungsfall	0,23 €
25321	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen ... je Bestrahlungssitzung	110,32 €	25 Bestrahlungssitzungen	2.758,00 €
25342	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung ... und/oder 3-D-Planung	545,16 €	1-mal pro Behandlungsfall im Quartal	545,16 €
Kosten pro Maßnahme				3.423,02 €
Kosten pro Patient pro Jahr				3.423,02 €
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf dem EBM mit Stand 2. Quartal 2023 [3]

Nicht-medikamentöse Anteile der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie

Zu den nicht-medikamentösen Anteilen der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie zählen die Kosten der stationären Durchführung der simultanen Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils über 5 Tage sowie die Kosten der Strahlentherapie im ambulanten Sektor in der restlichen Zeit mit 15 Bestrahlungssitzungen.

Kosten von stationärer simultaner Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils über 5 Tage

Die Abschätzung der Kosten von stationärer simultaner Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils über 5 Tage erfolgte anhand öffentlich verfügbarer Quellen. Hierzu zählen der Fallpauschalen- und Pflegeerlöskatalog 2023 [4], Angaben zum Bundesbasisfallwert (BBFW) in Höhe von 4000,71 € im Jahr 2023 [5] und zum Pflegeentgeltwert in Höhe von 230,00 € im Jahr 2023 [6] sowie zum krankenhausindividuellen Zusatzentgelt bei der parenteralen Gabe von Pemetrexed (ZE2023-120) im Jahr 2023 [4, 7].

Für die Abschätzung der Kosten von stationärer simultaner Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils über 5 Tage wurde die Fallpauschale (Diagnosis Related Group, DRG) E08C identifiziert: „Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane ohne operativen Eingriff od. Beatmung > 24 Stunden, mehr als ein Belegungstag, Bestrahlungen an

mindestens 5 Tagen od. mindestens 10 Bestrahlungen od. zerebrale, stereotaktische Bestrahlung“ [4].

Zur Verifizierung, dass mit der DRG E08C neben der Strahlentherapie ebenfalls die simultane Chemotherapie abgedeckt ist, wurden die dokumentierten Prozeduren gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) bei Versorgung durch Hauptabteilungen anhand des aG-DRG-Report-Browser 2023 analysiert [8]. Die Prozeduren im aG-DRG-Report-Browser 2023 sind gemäß OPS-Version 2021 [9] angegeben [10]. Es zeigte sich, dass neben 25 verschiedenen Prozeduren aus dem Bereich Strahlentherapie (OPS 8-52) 8 verschiedene Prozeduren aus dem Bereich nicht komplexe Chemotherapie (OPS 8-542), 9 verschiedene Prozeduren aus dem Bereich mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie (OPS 8-543) sowie 5 verschiedene Prozeduren aus dem Bereich Applikation von Medikamenten, Liste 1: Pemetrexed, parenteral (OPS 6-001.c) durchgeführt wurden. Somit ist die DRG E08C relevant für die Abschätzung der Kosten von stationärer simultaner Chemoradiotherapie zu Beginn und gegen Ende jeweils über 5 Tage.

Die Bewertungsrelation der DRG E08C beträgt 1,566 bei Versorgung durch Hauptabteilungen, die untere Grenzverweildauer beträgt 3 Tage, die obere Grenzverweildauer 25 Tage, und die Bewertungsrelation pro Tag für den Pflegeerlös beträgt 0,8056 [4]. Des Weiteren erfolgt gemäß Fallpauschalen- und Pflegeerlöskatalog 2023 [4] keine Zusammenfassung von Fällen bei Wiederaufnahme in dasselbe Krankenhaus innerhalb der oberen Grenzverweildauer nach Aufnahmedatum beim ersten Krankenhausaufenthalt nach § 2 Absatz 1 der Fallpauschalenvereinbarung 2023 [11].

Bei einer 5-tägigen stationären simultanen Chemoradiotherapie ergeben sich somit auf Basis der DRG E08C folgende GKV-relevante Kosten bei Chemotherapie mit den Zytostatika Cisplatin + Etoposid, Cisplatin + Vinorelbin oder Carboplatin + Paclitaxel jeweils als Infusionslösung (siehe Tabelle 3-16), deren Kosten mit der Fallpauschale abgegolten sind, da es für diese Zytostatika kein Zusatzentgelt gibt [4]:

$$(1,566 \times 4.000,71 \text{ €}) + (5 \times 0,8056 \times 230,00 \text{ €}) = 7.191,55 \text{ €}$$

Für die parenterale Gabe von Pemetrexed ist laut Fallpauschalen- und Pflegeerlöskatalog 2023 ein krankenhausesindividuelles Zusatzentgelt (ZE2023-120) zu vereinbaren, welches sich nach der applizierten Gesamtmenge von Pemetrexed richtet [11]. Bei der Pemetrexed-Dosierung von 1 x 500 mg/qm Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen (siehe Tabelle 3-16) und einer einheitlichen durchschnittlichen KOF von 1,90 qm (siehe Abschnitt 3.3.2) ergibt sich eine applizierte Gesamtmenge von 950 mg Pemetrexed pro 5-tägiger stationärer simultaner Chemoradiotherapie. Für die Kostenermittlung wurde das krankenhausesindividuelle Zusatzentgelt des Marienkrankenhauses Soest im Jahr 2023 für die Gabe von Pemetrexed parenteral in Höhe von 3,37 € je mg [7] exemplarisch für maximale Kosten herangezogen. Für die applizierte Gesamtmenge von 950 mg Pemetrexed ergibt sich demnach ein Zusatzentgelt in Höhe von 3.201,50 €, das zu den oben genannten GKV-relevanten Kosten in Höhe von 7.191,55 € zu addieren ist. Somit belaufen sich die GKV-relevanten Kosten pro 5-tägige stationäre simultane Chemoradiotherapie auf Basis der DRG E08C bei Chemotherapie mit den

Zytostatika Cisplatin + Pemetrexed sowie Carboplatin + Pemetrexed jeweils auf 7.191,55 € + 3.201,50 € = 10.393,05 €.

Die nachfolgende Tabelle 3-18 fasst die GKV-relevanten Kosten stationär durchgeführter simultaner Chemoradiotherapie als Anteil der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie zusammen.

Tabelle 3-18: Kosten des stationären Anteils der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Simultane Chemoradiotherapie im stationären Sektor mit jeweils 5 Behandlungstagen zu Beginn und gegen Ende

Regime der simultanen Chemoradiotherapie⁽¹⁾	Kosten pro Maßnahme (5 Tage stationär)	Kosten pro Patient pro Jahr (2 x 5 Tage stationär)
Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin + Etoposid	7.191,55 €	14.383,10 €
Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin	7.191,55 €	14.383,10 €
Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed	10.393,05 € ⁽²⁾	20.786,10 € ⁽²⁾
Strahlentherapie in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	7.191,55 €	14.383,10 €
Strahlentherapie in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed	10.393,05 € ⁽²⁾	20.786,10 € ⁽²⁾
(1) Behandlungsmodus gemäß Tabelle 3-16.		
(2) Enthält krankenhausindividuelles Zusatzentgelt für Pemetrexed.		

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [4–7]

Kosten von ambulanter Strahlentherapie mit 15 Bestrahlungssitzungen

Der nicht-medikamentöse Anteil der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie umfasst die Kosten der Strahlentherapie im ambulanten Sektor in der restlichen Zeit mit 15 Bestrahlungssitzungen. Diese Kosten wurden anhand des öffentlich verfügbaren Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 2. Quartal 2023 geschätzt [3]. Die Berechnung basiert auf 15 Bestrahlungssitzungen bei konventioneller Fraktionierung der Gesamtdosis von 45 Gy in 1,8 Gy pro Tag (siehe Tabelle 3-16).

Die nachfolgende Tabelle 3-19 listet die GKV-relevanten Leistungen bei Strahlentherapie im ambulanten Sektor und die Kosten dieses nicht-medikamentösen Anteils an den maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie auf.

Tabelle 3-19: Kosten des nicht-medikamentösen Anteils der maximalen GKV-Kosten von simultaner Chemoradiotherapie – Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit 15 Bestrahlungssitzungen

EBM-Ziffer	Leitung	Euro-Wert	Anzahl der Leistung	Kosten
Strahlentherapie im ambulanten Sektor mit 15 Bestrahlungssitzungen				
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung ...	119,63 €	1-mal pro Behandlungsfall im Quartal	119,63 €
25215	Hygienezuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 25210, 25211 und 25214	0,23 €	1-mal pro Behandlungsfall	0,23 €
25321	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen ... je Bestrahlungssitzung	110,32 €	15 Bestrahlungssitzungen	1.654,80 €
25342	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung ... und/oder 3-D-Planung	545,16 €	1-mal pro Behandlungsfall im Quartal	545,16 €
Kosten pro Maßnahme				2.319,82 €
Kosten pro Patient pro Jahr				2.319,82 €
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab				

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf dem EBM mit Stand 2. Quartal 2023 [3]

Vorgehensweise zur Berechnung der GKV-Kosten für Arzneimittel im ambulanten Sektor

Die platinbasierte Chemotherapie kommt in der vorliegenden Nutzenbewertung dreimal vor:

- in Kombination mit Nivolumab als Teil der zu bewertenden Therapie
- allein als eigenständige ZVT-Option
- in Kombination mit simultaner Radiotherapie als weitere ZVT-Option.

Für Nivolumab werden als Kombinationspartner jeweils die identischen Therapieregime der platinbasierten Chemotherapie wie bei der platinbasierten Chemotherapie allein als eigenständige ZVT-Option herangezogen. Daher wird die platinbasierte Chemotherapie nur bei der ZVT dargestellt. Zudem werden die Therapieregime der platinbasierten Chemotherapie für die Kombination mit simultaner Radiotherapie separat dargestellt, da diese sich untereinander und im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie allein zu stark unterscheiden.

Für die ZVT (platinbasierte Chemotherapie allein oder in Kombination mit simultaner Radiotherapie) bestehen zum Teil Diskrepanzen zwischen den im Anwendungsgebiet zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung tatsächlich

eingesetzten Arzneimitteln. Die Therapieregime wurden soweit möglich zuerst über die Fachinformationen (Abschnitte 4.2 und 5.1) der zugelassenen Arzneimittel abgebildet. Für Therapieregime, welche nicht oder nicht ausreichend basierend auf den Fachinformationen abgebildet werden konnten, wurden darüber hinaus die deutschen Leitlinien herangezogen (S3-Leitlinie und DGHO-Leitlinie inklusive Therapieprotokolle bzw. die in den Leitlinien referenzierten Quellen) [12–14]. Falls aus den deutschen Leitlinien für bestimmte Therapieregime keine eindeutigen Empfehlungen hervorgingen, wurde in einem weiteren Schritt auch die NCCN-Leitlinie betrachtet [15].

Die platinbasierte Chemotherapie allein oder in Kombination mit Nivolumab wird in allen Kostentabellen außer der Tabelle 3-27 für die Jahrestherapiekosten zusammengefasst dargestellt, da sich bzgl. der Kombination mit Cis- oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben. Dagegen unterscheiden sich die Kombinationspartner für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie, so dass jedes Therapieregime separat dargestellt wird.

Behandlungsmodus

Tabelle 3-16 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Nivolumab + Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Chemotherapie und simultane Chemoradiotherapie aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden wie oben beschrieben ermittelt.

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert [16]. Den Fachinformationen der Kombinationspartner und der Spruchpraxis des G-BA entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 – 100 mg/qm KOF, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/qm KOF, in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/qm und in Kombination mit Etoposid 100 mg/qm KOF [17–28].

Dosierungen für Carboplatin wurden den deutschen Leitlinien entnommen und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA berechnet. Dabei wird $AUC = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ mit einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) gleichgesetzt und für die weiteren Berechnungen angesetzt [12, 17–21, 29]. Davon abweichende Carboplatin-Dosierungen wurden analog über die Calvert Formel berechnet [30].

Entsprechend der Fachinformation von Nivolumab und im Einklang mit den deutschen Leitlinien beträgt die Dauer der platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab bzw. allein 3 Zyklen [12–14, 31]. Für die Radiotherapie als Teil der simultanen Chemoradiotherapie wurde entsprechend den deutschen Leitlinien eine Gesamtdosis von 45 Gy mit 1,8 Gy pro Bestrahlungstag über 5 Wochen zugrunde gelegt [12, 32]. Dementsprechend bildet die Anzahl der Zyklen der platinbasierten Chemotherapie den Zeitraum von 5 Wochen ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾			
Nivolumab	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral	3,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75–100 mg/qm KOF parenteral	3,0
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 416,67–500 mg/qm KOF (AUC 5 – 6) parenteral	3,0
+ Vinorelbin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 25–30 mg/qm KOF parenteral	6,0
+ Gemcitabin		Zyklen: alle 3 Wochen 2 x 1.000 – 1.250 mg/qm KOF parenteral	6,0
+ Docetaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 60 - 75 mg/qm KOF parenteral	3,0
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175–200 mg/qm KOF parenteral	3,0
+ Pemetrexed ⁽²⁾		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	3,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Etoposid		Zyklen: alle 3 Wochen 5x 50–100 mg/qm KOF parenteral	15,0
neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie ⁽³⁾			
Radiotherapie	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	45 Gy in 1,8 Gy Fraktionen, über einen Zeitraum von 5 Wochen	25,0
in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 80 mg/qm KOF parenteral	2
Vinorelbin		Zyklen: alle 4 Wochen 3 x 25 mg/qm KOF parenteral	6
in Kombination mit Cisplatin + Etoposid			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 4 Wochen 2 x 50 mg/qm KOF parenteral	4
Etoposid		Zyklen: alle 4 Wochen 5 x 50 mg/qm KOF parenteral	10
in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral	2
Pemetrexed ⁽²⁾		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel			
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: wöchentlich 1x 166,67 mg/qm KOF (AUC 2) parenteral	5
+ Paclitaxel		Zyklen: wöchentlich 1x 50 mg/qm KOF parenteral	5
in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed			
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 416,67 mg/qm KOF (AUC 5) parenteral	2
+ Pemetrexed ⁽²⁾		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral	2

Gy = Gray; KOF = Körperoberfläche; l = Liter; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; qm = Quadratmeter; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

(1) Die Regime der platinbasierten Chemotherapie als Teil der zu bewertenden Therapie in Kombination mit Nivolumab und als ZVT sind identisch und werden deshalb nur einmal dargestellt.

(2) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie

(3) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind:

- Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3;
- Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0;
- Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0;
- Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3;
- Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾				
Nivolumab	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	3,0	360 mg (dafür 3 x 120 mg OPDIVO® DFL)	1.080 mg (Nivolumab 9 DFL à 120 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	3,0	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	450 mg (Cisplatin 3 DFL à 50 mg + 3 DFL à 100 mg)
		3,0	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 50 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	480 mg (Cisplatin 3 DFL à 10 mg + 3 DFL à 50 mg + 3 DFL à 100 mg)
		3,0	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 2 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	600 mg (Cisplatin 6 DFL à 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	3,0	800 mg (416,67 mg/qm KOF: entspricht 791,7 mg; dafür 1 x 50 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 150 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 600 mg Carboplatin Bendalis DFL)	2.400 mg (Carboplatin 3 DFL à 50 mg + 3 DFL à 150 mg + 3 DFL à 600 mg)
		3,0	950 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 1 x 50 mg Carboplatin Bendalis DFL + 2 x 450 mg Carboplatin Bendalis DFL)	2.850 mg (Carboplatin 3 DFL à 50 mg + 6 DFL à 450 mg)
+ Vinorelbin		6,0	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,5 mg; dafür 1 x 50 mg Vinorelbin PhaRes DFL)	300 mg (Vinorelbin 6 DFL à 50 mg)
		6,0	60 mg (30 mg/qm KOF: entspricht 57 mg; dafür 1 x 10 mg Vinorelbin PhaRes DFL + 1 x 50 mg Vinorelbin PhaRes DFL)	360 mg (Vinorelbin 6 DFL à 10 mg + 6 DFL à 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Gemcitabin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	6,0	2.000 mg (1.000 mg/qm KOF: entspricht 1900 mg; dafür 2 x 1.000 mg Gemcitabin AqVida DFL)	12.000 mg (Gemitabin 12 DFL à 1000 mg)
		6,0	2.400 mg (1.250 mg/qm KOF: entspricht 2375 mg; dafür 2 x 200 mg Gemcitabin AqVida DFL + 2 x 1.000 mg Gemcitabin AqVida DFL)	14.400 mg (Gemitabin 12 DFL à 200 mg + 12 DFL à 1000 mg)
+ Docetaxel		3,0	160 mg (60 mg/qm KOF: entspricht 114 mg; dafür 1 x 160 mg Docetaxel Zentiva DFL)	480 mg (Docetaxel 3 DFL à 160 mg)
		3,0	160 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 160 mg Docetaxel Zentiva DFL)	480 mg (Docetaxel 3 DFL à 160 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Paclitaxel	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	3,0	340 mg (175 mg/qm KOF: entspricht 332,5 mg; dafür 3 x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1 x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1 x 150 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	1.020 mg (Paclitaxel 9 DFL à 30 mg + 3 DFL à 100 mg + 3 DFL à 150 mg)
		3,0	380 mg (200 mg/qm KOF: entspricht 380 mg; dafür 1 x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 2 x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1 x 150 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	1.140 mg (Paclitaxel 3 DFL à 30 mg + 6 DFL à 100 mg + 3 DFL à 150 mg)
+ Pemetrexed ⁽²⁾		3,0	1.000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg Pemetrexed Zentiva DFL)	3.000 mg (Pemetrexed 6 DFL à 500 mg)
+ Etoposid		15,0	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg Etoposid Hexal DFL)	1.500 mg (Etoposid 15 DFL à 100 mg)
		15,0	200 mg (100 mg/qm KOF: entspricht 190 mg; dafür 1 x 200 mg Etoposid Hexal DFL)	3.000 mg (Etoposid 15 DFL à 200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie(3)				
Radiotherapie				
in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	2	160 mg (80 mg/qm KOF: entspricht 152 mg; dafür 1 x 10 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 50 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	320 mg (Cisplatin 2 DFL à 10 mg + 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)
Vinorelbin		6	50 mg (25 mg/qm KOF: entspricht 47,5 mg; dafür 1 x 50 mg Vinorelbin PhaRes DFL)	300 mg (Vinorelbin 6 DFL à 50 mg)
in Kombination mit Cisplatin + Etoposid				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	4	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	400 mg (Cisplatin 4 DFL à 100 mg)
Etoposid		10	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg Etoposid Hexal DFL)	1.000 mg (Etoposid 10 DFL à 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	2	150 mg (75 mg/qm KOF: entspricht 142,5 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin Accord DFL + 1 x 100 mg Cisplatin Accord DFL)	300 mg (Cisplatin 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 100 mg)
Pemetrexed ⁽²⁾		2	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg Pemetrexed Zentiva DFL)	2.000 mg (Pemetrexed 4 DFL à 500 mg)
in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel				
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	5	350 mg (166,67 mg/qm KOF: entspricht 316,7 mg; dafür 1 x 50 mg Carboplatin Bendalis DFL + 2 x 150 mg Carboplatin Bendalis DFL)	1.750 mg (Carboplatin 5 DFL à 50 mg + 10 DFL à 150 mg)
+ Paclitaxel		5	100 mg (50 mg/qm KOF: entspricht 95 mg; dafür 1 x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)	500 mg (Paclitaxel 5 DFL à 100 mg)
in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed				
Carboplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	2	800 mg (416,67 mg/qm KOF: entspricht 791,7 mg; dafür 1 x 50 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 150 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 600 mg Carboplatin Bendalis DFL)	1.600 mg (Carboplatin 2 DFL à 50 mg + 2 DFL à 150 mg + 2 DFL à 600 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Pemetrexed ⁽²⁾		2	1000 mg (500 mg/qm KOF: entspricht 950 mg; dafür 2 x 500 mg Pemetrexed Zentiva DFL)	2.000 mg (Pemetrexed 4 DFL à 500 mg)

DFL = Durchstechflasche(n); KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; qm = Quadratmeter; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Die Regime der platinbasierten Chemotherapie als Teil der zu bewertenden Therapie in Kombination mit Nivolumab und als ZVT sind identisch und werden deshalb nur einmal dargestellt.

(2) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie

(3) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind:

- Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3;
- Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0;
- Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0;
- Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3;
- Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Basis für den Jahresverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel, in den deutschen Leitlinien, in den DGHO-Therapieprotokollen sowie in der NCCN-Leitlinie [12–15] und – sofern übertragbar – die Vorgehensweise des G-BA in früheren Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [17–21, 33]. Durch Multiplikation der so ermittelten Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe wurde der Jahresverbrauch pro Patient ermittelt. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Für die Berechnung der Chemotherapien (Infusionslösungen) wurden entsprechend der Spruchpraxis

des G-BA ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten [33].

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus von Destatis berechnet [34]. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [35] die durchschnittliche KOF mit 1,90 qm berechnet:

$$\text{KOF} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Demnach ist auch für die KOF keine Differenzierung vorzunehmen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen [36].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend den Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle 3 Wochen in der Dosis von 360 mg infundiert [31]. Je Behandlungstag sind 3 Durchstechflaschen zu 120 mg einzusetzen.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 9 Durchstechflaschen zu 120 mg (entspricht 1.080 mg Nivolumab pro Jahr) für die weiteren Berechnungen angesetzt.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der platinbasierten Chemotherapie

Die Verbräuche der Zytostatika sind bzgl. des platinhaltigen Kombinationspartners (Cis- oder Carboplatin) für die platinbasierte Chemotherapie allein und in Kombination mit Nivolumab identisch. Daher werden die Verbräuche für diese Therapieregime zusammenfassend nach Wirkstoff beschrieben. Dagegen unterscheiden sich die Verbräuche der Zytostatika und des platinhaltigen Kombinationspartners in Kombination mit simultaner Radiotherapie pro Therapieregime, so dass diese im Anschluss je Therapieregime beschrieben werden.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin

Cisplatin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen in einer vom Kombinationspartner abhängigen Dosierung von 75 – 100 mg/qm KOF (entspricht 142,5 – 190 mg) in der Kombinationstherapie mit einem Zytostatikum eingesetzt [16].

Der Einsatz von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (untere Spanne), Gemcitabin (untere Spanne), Docetaxel

bzw. Pemetrexed empfohlen [16, 22–25, 27]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 3 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 450 mg Cisplatin pro Jahr).

Der Einsatz von 80 mg/qm KOF (entspricht 152 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel empfohlen [16, 26]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 10 mg plus 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 3 Durchstechflaschen zu 10 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 480 mg Cisplatin pro Jahr).

Der Einsatz von 100 mg/qm KOF (entspricht 190 mg) Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin (obere Spanne), Gemcitabin (obere Spanne) bzw. Etoposid empfohlen [16, 22, 23, 25, 28]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 100 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 6 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 600 mg Cisplatin pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin

Carboplatin wird entsprechend der S3-Leitlinie [12, 29] alle 3 Wochen in einer Dosierung von 416,67 mg/qm KOF (entspricht 791,67 mg bzw. AUC 5) bis 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg bzw. AUC 6) eingesetzt [17–21]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg plus 1 Durchstechflasche zu 600 mg bis 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 450 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 3 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 150 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 600 mg bis 3 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 6 Durchstechflaschen zu 450 mg (entspricht 2.400 – 2.850 mg Carboplatin pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vinorelbin

Vinorelbin wird entsprechend den Angaben der Fachinformation alle 3 Wochen 2-mal in einer Dosierung von 25 – 30 mg/qm KOF (entspricht 47,5 – 57 mg) eingesetzt [23]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg bis 1 Durchstechflasche zu 10 mg plus 1 Durchstechflasche zu 50 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen und 2 Behandlungstagen pro Zyklus 6 Durchstechflaschen zu 50 mg bis

6 Durchstechflaschen zu 10 mg plus 6 Durchstechflaschen zu 50 mg (entspricht 300 – 360 mg Vinorelbin pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Gemcitabin

Gemcitabin wird alle drei Wochen 2-mal in einer Dosierung von 1.000 – 1.250 mg/qm KOF (entspricht 1.900 – 2.375 mg) eingesetzt [12, 16, 25]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 1.000 mg bis 2 Durchstechflaschen zu 200 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 1.000 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen und 2 Behandlungstagen pro Zyklus 12 Durchstechflaschen zu 1.000 mg bis 12 Durchstechflaschen zu 200 mg plus 12 Durchstechflaschen zu 1.000 mg (entspricht 12.000 – 14.400 mg Gemcitabin pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 60 – 75 mg/qm KOF (entspricht 114 – 142,5 mg) eingesetzt [16, 24]. Je Behandlungstag ist 1 Durchstechflasche zu 160 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 3 Durchstechflaschen zu 160 mg (entspricht 480 mg Docetaxel pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Paclitaxel

Paclitaxel wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 175 – 200 mg/qm KOF (entspricht 332,5 – 380 mg) eingesetzt [16, 22, 26]. Je Behandlungstag sind 3 Durchstechflaschen zu 30 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg bis 1 Durchstechflasche zu 30 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 9 Durchstechflaschen zu 30 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 150 mg bis 3 Durchstechflaschen zu 30 mg plus 6 Durchstechflaschen zu 100 mg plus 3 Durchstechflaschen zu 150 mg (entspricht 1.020 – 1.140 mg Paclitaxel pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed

Pemetrexed wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) eingesetzt [27]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 500 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen 6 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 3.000 mg Pemetrexed pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Etoposid

Etoposid wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 50 – 100 mg/qm KOF (entspricht 95 – 190 mg) eingesetzt [16, 28]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 100 mg bis 1 Durchstechflasche zu 200 mg einzusetzen.

Für die zu bewertende Therapie und für die platinbasierte Chemotherapie allein ergeben sich somit für 3 Zyklen und 5 Behandlungstagen pro Zyklus 15 Durchstechflaschen zu 100 mg bis 15 Durchstechflaschen zu 200 mg (entspricht 1.500 bis 3.000 mg Etoposid pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie

Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind:

- Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3
- Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0
- Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0
- Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3
- Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin plus Vinorelbin in Kombination mit simultaner Radiotherapie*Cisplatin*

Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin und simultaner Radiotherapie alle 4 Wochen in einer Dosierung von 80 mg/qm KOF (entspricht 152 mg) eingesetzt [14]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 10 mg plus 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen 2 Durchstechflaschen zu 10 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 320 mg Cisplatin pro Jahr).

Vinorelbin

Vinorelbin wird in der Kombinationstherapie mit Cisplatin und simultaner Radiotherapie alle 4 Wochen in einer Dosierung von 25 mg/qm KOF (entspricht 47,5 mg) eingesetzt [14]. Je Behandlungstag ist 1 Durchstechflasche zu 50 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen und 3 Behandlungstagen pro Zyklus 6 Durchstechflaschen zu 50 mg (entspricht 300 mg Vinorelbin pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin plus Etoposid in Kombination mit simultaner Radiotherapie

Cisplatin

Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Etoposid und simultaner Radiotherapie alle 4 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt [12, 14, 32]. Je Behandlungstag ist 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen und 2 Behandlungstagen pro Zyklus 4 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 400 mg Cisplatin pro Jahr).

Etoposid

Etoposid wird alle 4 Wochen in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt [12, 14, 32]. Je Behandlungstag ist 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen und 5 Behandlungstagen pro Zyklus 10 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 1.000 mg Etoposid pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin plus Pemetrexed in Kombination mit simultaner Radiotherapie

Cisplatin

Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit Pemetrexed und simultaner Radiotherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/qm KOF (entspricht 142,5 mg) eingesetzt [12, 15]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 300 mg Cisplatin pro Jahr).

Pemetrexed

Pemetrexed wird in Kombination mit Cisplatin und simultaner Radiotherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) eingesetzt [12, 15]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 500 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen 4 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 2.000 mg Pemetrexed pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin plus Paclitaxel in Kombination mit simultaner Radiotherapie

Carboplatin

Carboplatin wird in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel und simultaner Radiotherapie wöchentlich in einer Dosierung von 166,67 mg/qm KOF (entspricht 316,67 mg bzw. AUC 2) eingesetzt [12, 14, 15, 32]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 150 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 5 Zyklen 5 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 10 Durchstechflaschen zu 150 mg (entspricht 1.750 mg Carboplatin pro Jahr).

Paclitaxel

Paclitaxel wird in Kombination mit Carboplatin und simultaner Radiotherapie wöchentlich in einer Dosierung von 50 mg/qm KOF (entspricht 95 mg) eingesetzt [12, 14, 15, 32]. Je Behandlungstag ist 1 Durchstechflasche zu 100 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 5 Zyklen 5 Durchstechflaschen zu 100 mg (entspricht 500 mg Paclitaxel pro Jahr).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin plus Pemetrexed in Kombination mit simultaner Radiotherapie

Carboplatin

Carboplatin wird in der Kombinationstherapie mit Pemetrexed und simultaner Radiotherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 416,67 mg/qm KOF (entspricht 791,67 mg bzw. AUC 5) eingesetzt [15]. Je Behandlungstag sind 1 Durchstechflasche zu 50 mg plus 1 Durchstechflasche zu 150 mg plus 1 Durchstechflasche zu 600 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen 2 Durchstechflaschen zu 50 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 150 mg plus 2 Durchstechflaschen zu 600 mg (entspricht 1.600 mg Carboplatin pro Jahr).

Pemetrexed

Pemetrexed wird in Kombination mit Carboplatin und simultaner Radiotherapie alle 3 Wochen in einer Dosierung von 500 mg/qm KOF (entspricht 950 mg) eingesetzt [15]. Je Behandlungstag sind 2 Durchstechflaschen zu 500 mg einzusetzen.

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit simultaner Radiotherapie ergeben sich somit für 2 Zyklen 4 Durchstechflaschen zu 500 mg (entspricht 2.000 mg Pemetrexed pro Jahr).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾		
Nivolumab (OPDIVO®)	1.546,93 €; 120 mg; DFL	1.399,12 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 145,81 € ⁽²⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie</i>		
Cisplatin (Cisplatin Accord)	17,49 €; 10 mg; DFL	15,19 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 0,30 € ⁽²⁾]
	47,67 €; 50 mg; DFL	43,94 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 1,73 € ⁽²⁾]
	76,55 €; 100 mg; DFL	71,45 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 3,10 € ⁽²⁾]
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	34,63 €; 50 mg; DFL	31,52 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 1,11 € ⁽²⁾]
	83,03 €; 150 mg; DFL	77,63 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 3,40 € ⁽²⁾]
	228,21 €; 450 mg; DFL	215,92 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 10,29 € ⁽²⁾]
+ Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)	300,81 €; 600 mg; DFL	285,07 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 13,74 € ⁽²⁾]
	41,63 €; 10 mg; DFL	35,79 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 3,84 € ⁽²⁾]
	156,68 €; 50 mg; DFL	136,28 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 18,40 € ⁽²⁾]
+ Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)	28,81 €; 200 mg; DFL	25,98 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 0,83 € ⁽²⁾]
	102,32 €; 1.000 mg; DFL	89,70 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 10,62 € ⁽²⁾]
+ Docetaxel (Docetaxel Zentiva)	515,75 €; 160 mg; DFL	489,81 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 23,94 € ⁽²⁾]
+ Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)	94,12 €; 30 mg; DFL	88,19 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 3,93 € ⁽²⁾]
	289,43 €; 100 mg; DFL	274,23 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 13,20 € ⁽²⁾]
	428,94 €; 150 mg; DFL	407,12 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 19,82 € ⁽²⁾]
+ Pemetrexed (Pemetrexed Zentiva)	572,64 €; 500 mg; DFL	544,00 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 26,64 € ⁽²⁾]
+ Etoposid (Etoposid Hexal)	46,52 €; 100 mg; DFL	42,85 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 1,67 € ⁽²⁾]
	81,86 €; 200 mg; DFL	76,51 € [2,00 € ⁽¹⁾ ; 3,35 € ⁽²⁾]
DFL = Durchstechflasche(n); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; SGB = Sozialgesetzbuch		
(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs 1 SGB V.		
(2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs.1 und 1a SGB V.		
Stand Lauer-Taxe: 01.06.2023		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.06.2023 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO®)

InfoSystem) der ausgewählten Packungen [37]. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pU ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurden für die Berechnung der Chemotherapien (Infusionslösungen) ausschließlich Packungen verwendet, die jeweils 1 Durchstechflasche des entsprechenden Wirkstoffs in der jeweiligen Wirkstärke enthalten. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die verhandelten Rabatte nach § 130b SGB V auf Basis der frühen Nutzenbewertung sind in die Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, bereits eingerechnet. Alle angegebenen Apothekenabgabepreise sind inkl. des zur Abgabe des Dossiers und Datenstands der Lauer-Taxe (01.06.2023) gültigen Mehrwertsteuer-(MwSt-)Satzes von 19 %.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Der Apothekenabgabepreis für Nivolumab (OPDIVO®) mit der Wirkstärke 120 mg beträgt 1.546,93 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 1.399,12 €.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin Accord) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 17,49 €, 47,67 € bzw. 76,55 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 15,19 €, 43,94 € bzw. 71,45 €.

Angaben zu den Kosten von Carboplatin

Die Apothekenabgabepreise für Carboplatin (Carboplatin Bendalis) mit den Wirkstärken 50 mg, 150 mg, 450 mg bzw. 600 mg betragen 34,63 €, 83,03 €, 228,21 € bzw. 300,81 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 31,52 €, 77,63 €, 215,92 € bzw. 285,07 €.

Angaben zu den Kosten von Vinorelbin

Die Apothekenabgabepreise für Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes) mit den Wirkstärken 10 mg bzw. 50 mg betragen 41,63 € bzw. 156,68 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 35,79 € bzw. 136,28 €.

Angaben zu den Kosten von Gemcitabin

Die Apothekenabgabepreise für Gemcitabin (Gemcitabin AqVida) mit den Wirkstärken 200 mg bzw. 1.000 mg betragen 28,81 € bzw. 102,32 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 25,98 € bzw. 89,70 €.

Angaben zu den Kosten von Docetaxel

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel (Docetaxel Zentiva) mit der Wirkstärke 160 mg beträgt 515,75 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 489,81 €.

Angaben zu den Kosten von Paclitaxel

Die Apothekenabgabepreise für Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm) mit den Wirkstärken 30 mg, 100 mg bzw. 150 mg betragen 94,12 €, 289,43 € bzw. 428,94 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 88,19 €, 274,23 € bzw. 407,12 €.

Angaben zu den Kosten von Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis für Pemetrexed (Pemetrexed Zentiva) mit der Wirkstärke 500 mg beträgt 572,64 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 544,00 €.

Angaben zu den Kosten von Etoposid

Die Apothekenabgabepreise für Etoposid (Etoposid Hexal) mit den Wirkstärken 100 mg bzw. 200 mg betragen 46,52 € bzw. 81,86 € gemäß Lauer-Taxe. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich aus GKV-Perspektive Arzneimittelpreise von 42,85 € bzw. 76,51 €.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	3	300,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	3	300,00 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	3	300,00 €
+ Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	6	600,00 €
+ Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	6	600,00 €
+ Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	3	300,00 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	3	300,00 €
+ Pemetrexed ⁽²⁾	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	3	300,00 €
+ Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	5	15	1.500,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie⁽³⁾</i>					
<i>Cisplatin + Vinorelbin + simultane Radiotherapie</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	3	6	600,00 €
<i>Cisplatin + Etoposid + simultane Radiotherapie</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	4	400,00 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	5	10	1.000,00 €
<i>Cisplatin + Pemetrexed⁽²⁾ + simultane Radiotherapie</i>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
Pemetrexed ⁽²⁾	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
<i>Carboplatin + Paclitaxel + simultane Radiotherapie</i>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	5	500,00 €
+ Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	5	500,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Carboplatin + Pemetrexed⁽²⁾ + simultane Radiotherapie</i>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
+ Pemetrexed ⁽²⁾	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	2	200,00 €
ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie (1) Die Regime der platinbasierten Chemotherapie als Teil der zu bewertenden Therapie in Kombination mit Nivolumab und als ZVT sind identisch und werden deshalb nur einmal dargestellt. (2) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie (3) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind: -Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3; -Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0; -Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0; -Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3; -Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0					

Entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert [33].

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des

Apothekenverkaufspreises an, sondern 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.“ [33].

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation i.d.R. eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet [33].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	3 3 3 3
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation⁽⁴⁾:</u> Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral Pegfilgrastim 6 mg/Tag	3 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	9 3
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation⁽⁵⁾:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	3 3 3
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus kontinuierlich 1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	9 63 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie: neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie⁽⁷⁾</i>				
<i>Radiotherapie</i>				
<i>in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin</i>				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	2 2 2 2
<i>in Kombination mit Cisplatin + Etoposid</i>				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	2 x pro Zyklus 2 x pro Zyklus 2 x pro Zyklus 2 x pro Zyklus	4 4 4 4
<i>in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed</i>				
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	2 2 2 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus kontinuierlich 1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6 42 1
<i>in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel</i>				
+ Paclitaxel	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Prämedikation⁽⁵⁾:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus 1 x pro Zyklus	5 5 5
<i>in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed</i>				
+ Pemetrexed	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3 x pro Zyklus kontinuierlich 1 x vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6 42 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; lt. = Laut; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 (1) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin Accord [38]. (2) Antiemetische Begleitmedikation für hoch emetogene Therapie lt. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm [39]. Für die Kosten der Antiemese wurde als Schätzer die Spanne basierend auf einem früheren Verfahren übernommen [40]. (3) Prädiagnostik lt. Fachinformation Cisplatin Accord [38]. (4) Begleitmedikation lt. Fachinformation Docetaxel Zentiva [24]. (5) Prämedikation lt. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [26]. (6) Prämedikation lt. Fachinformation Pemetrexed Zentiva [27]. Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie. (7) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind: -Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3; -Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0; -Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0; -Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3; -Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachfolgend werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Therapien beschrieben.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Cisplatin

Antiemese

Laut Fachinformation ist bei der Verabreichung von Cisplatin auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-Rezeptorantagonisten) mit oder ohne Dexamethason zu achten [39]. Der G-BA bestätigt, dass in der klinischen Praxis vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert ist. BMS nimmt zur Kenntnis, dass der G-BA die Kosten für die Antiemese nicht beziffert, da aus seiner Sicht in der Fachinformation von Cisplatin keine konkretisierenden Angaben hierzu gemacht werden [21]. Ausgehend von der dargestellten

Information aus der Fachinformation lassen sich unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten aus Sicht von BMS hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten machen.

Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten stuft die Therapie mit Cisplatin als hoch emetogen ein [12]. Dafür empfiehlt die Leitlinie folgendes antiemetisches Begleitmedikationsschema: In der aktiven Phase die Kombination aus einem NK1-Rezeptorantagonisten, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason sowie in der verzögerten Phase Dexamethason und der NK1-Rezeptorantagonist Aprepitant, falls dieser in der akuten Phase gegeben wurde.

Vor diesem Hintergrund und da die Kosten der Cisplatin-Antiemese im Laufe der letzten Jahre nur geringfügig variierten, wurde als Schätzer die Spanne für 2 Zyklen von früheren Verfahren übernommen und an die Zyklenzahl bzw. Behandlungstage der aktuellen Regime angepasst [40]. Die Kosten der Antiemese wurden dort entsprechend dem G-BA Beschluss zum NK1-Rezeptorantagonisten Rolapitant berechnet: Das insgesamt günstigste antiemetische Begleitmedikationsschema für 1 Zyklus wurde ausgewählt. Es wurden nur ganze Packungen berücksichtigt, wobei evtl. ein Verwurf einzurechnen war [41, 42].

Die Kosten für die Antiemese bei Gabe von Cisplatin ergaben sich aus der entsprechenden Zyklenanzahl und den Behandlungstagen pro Zyklus.

Hydrierung und forcierte Diurese

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin sind eine Hydrierung mit 3 – 4,4 l physiologischer Kochsalzlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser (i.v.) Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml 10 %-iger Mannitol-Lösung) vorgesehen [38]. Es ergibt sich 1 Behandlungstag mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Begleitmedikation pro Cisplatin-Gabe. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl und den Behandlungstagen pro Zyklus.

Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig [38]. Es ergibt sich 1 Untersuchungstag mit einer Tonschwellenaudiometrischen Prädiagnostik pro Cisplatin-Gabe. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl und den Behandlungstagen pro Zyklus.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Docetaxel

Für die Therapie mit Docetaxel wird in der Fachinformation [24] eine Begleitmedikation mit einem oralen Kortikosteroid in der beispielhaft genannten Form von Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg 2-mal täglich) über drei Tage empfohlen. Es ergeben sich 3 Behandlungstage mit

einer oralen Kortikosteroid-Begleitmedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Weiterhin wird in der Fachinformation eine Begleitmedikation mit einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) empfohlen, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen [24]. Das günstigste G-CSF-Fertigarzneimittel der infrage kommenden Wirkstoffe Lenograstim, Filgrastim oder Pegfilgrastim für einen Bedarf pro Anwendung von 36,48 Mio. I.E. Lenograstim (Standarddosierung 19,2 Mio. I.E./qm KOF (pro Tag) [43]), 38,5 Mio. E. Filgrastim (Standarddosierung 0,5 Mio. E./kg KG (pro Tag) [44]) bzw. 6 mg (pro Tag) [45] ist Pegfilgrastim. Entsprechend der Fachinformation Pegfilgrastim wird pro Chemotherapiezyklus eine 6 mg Dosis (eine einzelne Fertigspritze) empfohlen. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Paclitaxel

Für die Therapie mit Paclitaxel muss eine Prämedikation gemäß den Angaben in der Fachinformation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen, z.B. Dexamethason 20 mg oral (2-mal täglich), Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG (entspricht 7,7 mg), i.v. und Cimetidin 300 mg/Tag, i.v. [26]. Es ergibt sich 1 Behandlungstag mit einer Prämedikation pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenanzahl.

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist in der Therapie mit Pemetrexed eine Prämedikation/Begleitmedikation mit Corticosteroiden z.B. Dexamethason 4 mg oral (2-mal täglich), Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral und Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m. erforderlich [27]. Die Kosten werden entsprechend der frühen Nutzenbewertung von Osimertinib berechnet [19]. Es ergeben sich pro Zyklus 3 Behandlungstage mit einer Dexamethason-Begleitmedikation und 21 Behandlungstage (kontinuierliche Behandlung) mit einer Folsäure-Begleitmedikation. Für diese beiden Wirkstoffe und für Vitamin B12 (Gabe vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem 3. Behandlungszyklus) sind die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr abhängig von der Zyklenanzahl.

Weitere zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für die zu bewertende Therapie und die ZVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der

üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [17–21, 46–48].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin	107,36 € - 128,95 €
<u>Begleitmedikation:</u>	
Antiemese ⁽¹⁾	(73,09 € – 88,31 € plus
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag ⁽²⁾	9,11 € plus
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3–4,4 l/Tag ⁽³⁾	8,38 € – 14,75 € plus
<u>Prädiagnostik:</u>	
Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	16,78 €)
Docetaxel	1.000,62 €
<u>Begleitmedikation:</u>	
Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral ⁽⁴⁾	(2,25 €
Pegfilgrastim 6 mg/Tag ⁽⁵⁾	998,37 €)
Paclitaxel	14,14 €
<u>Prämedikation:</u>	
Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral ⁽⁶⁾	(4,33 € plus
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. ⁽⁷⁾	6,34 € plus
Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v. ⁽⁸⁾	3,47 €)
Pemetrexed	2,25 € – 2,38 €
<u>Prämedikation/ Begleitmedikation:</u>	
Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral ⁽⁹⁾	(1,44 € plus
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral ⁽¹⁰⁾	0,14 € – 0,27 € plus
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m. ⁽¹¹⁾	0,67 €)

Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; mg = Milligramm; ml = Milliliter	
(1)	Für die Kosten der Antiemese wurde als Schätzer die Spanne basierend auf einem früheren Verfahren übernommen [40].
(2)	10 %-ige Mannitol Serumwerk Bernburg 10 Inf.-Lsg. zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 106,22 €, GKV-Kosten 91,10 €.
(3)	NATRIUMCHLORID 0,9 % Braun Ecobag 4 Inf.-Lsg. zu 3.000 ml: Apothekenabgabepreis 38,78 €, GKV-Kosten 33,53 €. NATRIUMCHLORID 0,9 % Braun Ecobag 10 Inf.-Lsg. zu 1.000 ml: Apothekenabgabepreis 47,27 €, GKV-Kosten 40,88 €. NATRIUMCHLORID 0,9 % Braun Ecobag 20 Inf.-Lsg. zu 500 ml: Apothekenabgabepreis 54,95 €, GKV-Kosten 47,27 €. Je Behandlungstag sind 1 Inf.-Lsg. zu 3.000 ml bis 1 Inf.-Lsg. zu 3.000 ml plus 1 Inf.-Lsg. zu 1.000 ml plus 1 Inf.-Lsg. zu 500 ml einzusetzen.
(4)	Dexamethason 100 Tabletten zu 8 mg: Festbetrag 123,37 €, GKV-Kosten 112,50 €.
(5)	Pegfilgrastim 6 mg/0,6 ml Injektionslösung: Festbetrag 1085,32 €, GKV-Kosten 998,37 €.
(6)	Dexamethason 50 Tabletten zu 20 mg: Festbetrag 118,85 €, GKV-Kosten 108,34 €.
(7)	HISTAKUT Dimetindenmaleat 4 mg/4 ml Injektionslösung: Apothekenabgabepreis 23,67 €, GKV-Kosten 15,86 €. Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Je Behandlungstag sind 2 Inf.-Lsg. zu 4 mg/4 ml einzusetzen.
(8)	H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung in Ampullen: Apothekenabgabepreis 19,77 €, GKV-Kosten 17,37 €. Je Behandlungstag sind 2 Inf.-Lsg. zu 200 mg/2 ml einzusetzen.
(9)	Dexamethason 100 Tabletten zu 4 mg: Festbetrag 79,50 €, GKV-Kosten 72,10 €.
(10)	FOLVERLAN 100 Tabletten zu 0,4 mg: Apothekenabgabepreis 16,89 €, GKV-Kosten 13,53 €. Je Behandlungstag sind 1 - 2 Tabletten zu 0,4 mg einzusetzen.
(11)	VITAMIN B12 10 Ampullen: Festbetrag 7,40 €, GKV-Kosten 6,70 €.
Stand Lauer-Taxe: 01.06.2023	

Quellen: [37, 49]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung entspricht derjenigen für Arzneimittel des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Für die Tonschwellenaudiometrische Untersuchung, die bei einer Therapie mit Cisplatin notwendig ist, kann gemäß EBM 09320 ein Betrag von 16,78 € abgerechnet werden [3].

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾ und zweckmäßige Vergleichstherapie: neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	322,08 € – 386,85 € 219,27 € – 264,93 € 27,33 € 25,14 € – 44,25 € 50,34 €
+ Docetaxel		<u>Begleitmedikation⁽⁴⁾:</u> Dexamethason 2 x 8 mg/Tag, oral Pegfilgrastim 6 mg/Tag	3.015,36 € 20,25 € 2.995,11 €
+ Paclitaxel		<u>Prämedikation⁽⁵⁾:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	42,42 € 12,99 € 19,02 € 10,41 €
+ Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	23,12 € – 31,31 € 12,96 € 8,82 € - 17,01 € 1,34 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie: neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie⁽⁷⁾</i>			
<i>Radiotherapie</i>			
<i>in Kombination mit Cisplatin + Vinorelbin</i>			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	214,72 € – 257,90 € 146,18 € – 176,62 € 18,22 € 16,76 € – 29,50 € 33,56 €
<i>in Kombination mit Cisplatin + Etoposid</i>			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	429,44 € – 515,80 € 292,36 € – 353,24 € 36,44 € 33,52 € – 59,00 € 67,12 €
<i>in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed</i>			
Cisplatin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Begleitmedikation⁽¹⁾:</u> Antiemese ⁽²⁾ Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag <u>Prädiagnostik⁽³⁾:</u> Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	214,72 € – 257,90 € 146,18 € – 176,62 € 18,22 € 16,76 € – 29,50 € 33,56 €
Pemetrexed		<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	15,19 € – 20,65 € 8,64 € 5,88 € – 11,34 € 0,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel</i>			
Paclitaxel	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Prämedikation⁽⁵⁾:</u> Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG pro Tag, i.v. Cimetidin: 300 mg/Tag, i.v.	70,70 € 21,65 € 31,70 € 17,35 €
<i>in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed</i>			
Pemetrexed	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	<u>Prämedikation/ Begleitmedikation⁽⁶⁾:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag, oral Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	15,19 € – 20,65 € 8,64 € 5,88 € – 11,34 € 0,67 €
EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; i.m. = Intramuskulär; i.v. = Intravenös; Inf.-Lsg. = Infusionslösung; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; l = Liter; lt. = Laut; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 (1) Begleitmedikation lt. Fachinformation Cisplatin Accord [38]. (2) Für die Kosten der Antiemese wurde als Schätzer die Spanne basierend auf einem früheren Verfahren übernommen [40]. (3) Prädiagnostik lt. Fachinformation Cisplatin Accord [38]. (4) Begleitmedikation lt. Fachinformation Docetaxel Zentiva [24]. (5) Prämedikation lt. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [26]. (6) Prämedikation lt. Fachinformation Pemetrexed Zentiva [27]. Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie. (7) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind: -Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3; -Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0; -Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0; -Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3; -Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zu bewertende Therapie: neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + Chemotherapie⁽¹⁾					
Nivolumab + Chemotherapie	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	13.755,93 € – 15.451,59 € Nivolumab: 12.592,08 € platinbasierte Chemotherapie ⁽²⁾ : 1.163,85 € – 2.859,51 €	322,08 € – 3.015,36 € platinbasierte Chemotherapie ⁽²⁾ : 322,08 € – 3.015,36 €	900,00 € – 1.200,00 € Nivolumab: 300,00 € platinbasierte Chemotherapie ⁽²⁾ : 600,00 € – 900,00 €	15.278,01 € – 19.366,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
neoadjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie					
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	1.163,85 € – 1.461,12 € Cisplatin: 346,17 € – 428,70 € Vinorelbin: 817,68 € – 1.032,42 €	322,08 € – 386,85 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 €	900,00 € Cisplatin: 300,00 € Vinorelbin: 600,00 €	2.385,93 € – 2.747,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	1.422,57 € – 1.816,86 € Cisplatin: 346,17 € – 428,70 € Gemcitabin: 1.076,40 € – 1.388,16 €	322,08 € – 386,85 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 €	900,00 € Cisplatin: 300,00 € Gemcitabin: 600,00 €	2.644,65 € – 3.103,71 €
Cisplatin + Docetaxel		1.815,60 € Cisplatin: 346,17 € Docetaxel: 1.469,43 €	3.337,44 € – 3.402,21 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 € Docetaxel: 3.015,36 €	600,00 € Cisplatin: 300,00 € Docetaxel: 300,00 €	5.753,04 € – 5.817,81 €
Cisplatin + Paclitaxel		3.229,50 € – 3.523,05 € Cisplatin: 391,74 € Paclitaxel: 2.837,76 € – 3.131,31 €	364,50 € – 429,27 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 € Paclitaxel: 42,42 €	600,00 € Cisplatin: 300,00 € Paclitaxel: 300,00 €	4.194,00 € – 4.552,32 €
Cisplatin + Pemetrexed ⁽³⁾		3.610,17 € Cisplatin: 346,17 € Pemetrexed: 3.264,00 €	345,20 € – 418,16 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 € Pemetrexed: 23,12 € – 31,31 €	600,00 € Cisplatin: 300,00 € Pemetrexed: 300,00 €	4.555,37 € – 4.628,33 €
Cisplatin + Etoposid		1.071,45 € – 1.576,35 € Cisplatin: 428,70 € Etoposid: 642,75 € – 1.147,65 €	322,08 € – 386,85 € Cisplatin: 322,08 € – 386,85 €	1.800,00 € Cisplatin: 300,00 € Etoposid: 1.500,00 €	3.193,53 € – 3.763,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	2.000,34 € – 2.422,50 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Vinorelbin: 817,68 € – 1.032,42 €		900,00 € Carboplatin: 300,00 € Vinorelbin: 600,00 €	2.900,34 € – 3.322,50 €
Carboplatin + Gemcitabin		2.259,06 € – 2.778,24 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Gemcitabin: 1.076,40 € – 1.388,16 €		900,00 € Carboplatin: 300,00 € Gemcitabin: 600,00 €	3.159,06 € – 3.678,24 €
Carboplatin + Docetaxel		2.652,09 € – 2.859,51 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Docetaxel: 1.469,43 €	3.015,36 € Docetaxel: 3.015,36 €	600,00 € Carboplatin: 300,00 € Docetaxel: 300,00 €	6.267,45 € – 6.474,87 €
Carboplatin + Paclitaxel		4.020,42 € – 4.521,39 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Paclitaxel: 2.837,76 € – 3.131,31 €	42,42 € Paclitaxel: 42,42 €	600,00 € Carboplatin: 300,00 € Paclitaxel: 300,00 €	4.662,84 € – 5.163,81 €
Carboplatin + Pemetrexed ⁽³⁾		4.446,66 € – 4.654,08 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Pemetrexed: 3.264,00 €	23,12 € – 31,31 € Pemetrexed: 23,12 € – 31,31 €	600,00 € Carboplatin: 300,00 € Pemetrexed: 300,00 €	5.069,78 € – 5.285,39 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin + Etoposid	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	1.825,41 € – 2.537,73 € Carboplatin: 1.182,66 € – 1.390,08 € Etoposid: 642,75 € – 1.147,65 €		1.800,00 € Carboplatin: 300,00 € Etoposid: 1.500,00 €	3.625,41 € – 4.337,73 €
platinbasierte Chemotherapie					2.385,93 € – 6.474,87 €
neoadjuvante Behandlung mit simultaner Chemoradiotherapie ⁽⁴⁾					
Cisplatin + Vinorelbin + simultane Radiotherapie					5.516,58 € – 17.411,76 €
Cisplatin + Vinorelbin + simultane Radiotherapie (ambulant)	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	4.501,86 € Cisplatin: 261,16 € Vinorelbin: 817,68 € Radiotherapie: 3.423,02 €	214,72 € – 257,90 € Cisplatin: 214,72 € – 257,90 €	800,00 € Cisplatin: 200,00 € Vinorelbin: 600,00 €	5.516,58 € – 5.559,76 €
Cisplatin + Vinorelbin + simultane Radiotherapie (z.T. stationär)		17.111,76 € Vinorelbin: 408,84 € (Chemo-) Radiotherapie: 16.702,92 €		300,00 € Vinorelbin: 300,00 €	17.411,76 €
Cisplatin + Etoposid + simultane Radiotherapie					5.972,32 € – 16.779,42 €
Cisplatin + Etoposid + simultane Radiotherapie (ambulant)	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	4.137,32 € Cisplatin: 285,80 € Etoposid: 428,50 € Radiotherapie: 3.423,02 €	429,44 € – 515,80 € Cisplatin: 429,44 € – 515,80 €	1.400,00 € Cisplatin: 400,00 € Etoposid: 1.000,00 €	5.966,76 € – 6.053,12 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin + Etoposid + simultane Radiotherapie (z.T. stationär)		16.845,82 € Cisplatin: 142,90 € (Chemo-) Radiotherapie: 16.702,92 €	214,72 € – 257,90 € Cisplatin: 214,72 € – 257,90 €	200,00 € Cisplatin: 200,00 €	17.260,54 € – 17.303,72 €
Cisplatin + Pemetrexed ⁽³⁾ + simultane Radiotherapie					6.459,71 € – 23.105,92 €
Cisplatin + Pemetrexed + simultane Radiotherapie (ambulant)	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	5.829,80 € Cisplatin: 230,78 € Pemetrexed: 2.176,00 € Radiotherapie: 3.423,02 €	229,91 € – 278,55 € Cisplatin: 214,72 € – 257,90 € Pemetrexed: 15,19 € – 20,65 €	400,00 € Cisplatin: 200,00 € Pemetrexed: 200,00 €	6.459,71 € – 6.508,35 €
Cisplatin + Pemetrexed + simultane Radiotherapie (z.T. stationär)		23.105,92 € (Chemo-) Radiotherapie: 23.105,92 €			23.105,92 €
Carboplatin + Paclitaxel + simultane Radiotherapie					6.798,77 € – 18.728,37 €
Carboplatin + Paclitaxel + simultane Radiotherapie (ambulant)	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %	5.728,07 € Carboplatin: 933,90 € Paclitaxel: 1.371,15 € Radiotherapie: 3.423,02 €	70,70 € Paclitaxel: 70,70 €	1.000,00 € Carboplatin: 500,00 € Paclitaxel: 500,00 €	6.798,77 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin + Paclitaxel + simultane Radiotherapie (z.T. stationär)		18.085,95 € Carboplatin: 560,34 € Paclitaxel: 822,69 € (Chemo-) Radiotherapie: 16.702,92 €	42,42 € Paclitaxel: 42,42 €	600,00 € Carboplatin: 300,00 € Paclitaxel: 300,00 €	18.728,37 €
<i>Carboplatin + Pemetrexed⁽³⁾ + simultane Radiotherapie</i>					<i>6.802,65 € – 23.105,92 €</i>
Carboplatin + Pemetrexed + simultane Radiotherapie (ambulant)	Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	6.387,46 € Carboplatin: 788,44 € Pemetrexed: 2.176,00 € Radiotherapie: 3.423,02 €	15,19 € – 20,65 € Pemetrexed: 15,19 € – 20,65 €	400,00 € Carboplatin: 200,00 € Paclitaxel: 200,00 €	6.802,65 € – 6.808,11 €
Carboplatin + Pemetrexed + simultane Radiotherapie (z.T. stationär)		23.105,92 € (Chemo-) Radiotherapie: 23.105,92 €			23.105,92 €
simultane Chemoradiotherapie					5.516,58 € – 23.105,92 €

g = Gramm; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

- (1) Die Regime der platinbasierten Chemotherapie als Teil der zu bewertenden Therapie in Kombination mit Nivolumab und als ZVT sind identisch und werden deshalb nur einmal dargestellt.
- (2) Bezogen auf das günstigste bzw. teuerste Gesamtregime
- (3) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie
- (4) Für den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch der Chemoradiotherapie wird zu Beginn und gegen Ende der Behandlung von einer stationären Behandlung ausgegangen. Dadurch verringern sich der ambulante Verbrauch und die ambulanten Kosten für die Arzneimittel. Die relevanten ambulanten Behandlungstage sind:
 - Cisplatin + Vinorelbin: Cisplatin: 0, Vinorelbin: 3;
 - Cisplatin + Etoposid: Cisplatin: 2, Etoposid: 0;
 - Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin: 0, Pemetrexed: 0;
 - Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin: 3, Paclitaxel: 3;
 - Carboplatin + Pemetrexed: Carboplatin: 0, Pemetrexed: 0

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [50]

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung des NSCLC erfolgt in Abhängigkeit der klinischen Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Als Therapieoptionen stehen prinzipiell eine Resektion mit oder ohne (neo-)adjuvante Behandlung, eine Chemotherapie, eine Immuntherapie oder eine (Chemo-)Radiotherapie zur Verfügung [12, 13]. Dabei ist die Resektion die entscheidende kurativ ausgerichtete Therapieoption. Doch selbst mit potenziell kurativer Operation versterben ca. 50 bis 70 % der Patienten mit NSCLC an ihrer Krankheit [51–53]. Die neoadjuvante Behandlung soll Heilungschancen verbessern. Zu diesem Zweck standen bisher nur eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) bzw. Etoposid oder eine Chemoradiotherapie zur Verfügung. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben konnte durch diese neoadjuvante Behandlung im Vergleich zur Operation ohne Chemotherapie aber nur um 6 % erhöht werden [54].

Mit Nivolumab wurde erstmals ein Immunonkologikum in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC in Deutschland zugelassen. Diese Kombination ist dem bisherigen Standard der alleinigen platinbasierten Chemotherapie bezüglich Gesamtüberleben, Ereignisfreiem Überleben und Verträglichkeit überlegen (siehe Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4). Aufgrund der sehr guten Daten für Nivolumab + Chemotherapie ist davon auszugehen, dass viele Patienten, für die eine Entscheidung für die neoadjuvante Behandlung gefallen ist, diese Therapieoption erhalten werden.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass der künftige Einsatz von Nivolumab + Chemotherapie durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst wird. Es liegen jedoch keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Daher ist die Anzahl der Patienten, die im Versorgungsalltag Nivolumab + Chemotherapie erhalten werden, möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Mögliche Faktoren, die den Versorgungsanteil von Nivolumab + Chemotherapie beeinflussen, werden im Folgenden dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten der Zielpopulation eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert. Vielmehr ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen (Komorbidität) oder der Biologie des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen nicht alle Patienten eine antineoplastische Therapie erhalten. Dies gilt für alle Tumorstadien, vermutlich mit ansteigendem Anteil bei späteren Stadien.

Ein Teil der Patienten in der Zielpopulation wird keine Therapie mit Nivolumab + Chemotherapie erhalten. Mögliche Gründe hierfür sind:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine platinbasierte Chemotherapie wegen ihrer Nebenwirkungen, insbesondere der Platinkomponente (v.a. Haarausfall, Neurotoxizität und Auswirkungen auf das blutbildende System).
- Entscheidung des Patienten gegen die Immuntherapie mit Nivolumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

Die Zielpopulation wird auch aufgrund von Kontraindikationen weiter eingeschränkt, und zwar insbesondere gegen die platinbasierte Chemotherapie:

- Nivolumab: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [31].
- Cisplatin: Überempfindlichkeit gegen Platinkomponenten oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Nierenschäden; dehydrierter Zustand; eingeschränktes Hörvermögen, Knochenmarkschädigung; akute Infektionen; Kombination mit Lebendimpfstoffen [39].
- Carboplatin: Überempfindlichkeit gegen Carboplatin oder andere Platinverbindungen; schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörung; bestehende schwere Knochenmarkdepression; blutende Tumoren; gleichzeitige Gelbfieberimpfung [55].
- Vinorelbin: Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder einen der sonstigen Bestandteile; Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Verhütungsmaßnahmen; Stillzeit; schwere Infektionen (akut oder innerhalb der letzten 14 Tage); Neutropenie oder Thrombozytopenie; Kombination mit Gelbfieberimpfstoffen [56].

- Gemcitabin: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillzeit [25].
- Docetaxel: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Neutropenie; schwere Leberfunktionsstörung [57].
- Paclitaxel: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Stillzeit; Neutropenie [58].
- Pemetrexed: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Stillzeit; gleichzeitige Gelbfieberimpfung [59].
- Etoposid: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Podophyllotoxin und Podophyllotoxinderivate, Benzylalkohol oder einen der sonstigen Bestandteile; Stillzeit; gleichzeitige Gelbfieberimpfung oder Anwendung von anderen Lebendimpfstoffen bei immunsupprimierten Patienten [28].

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab + Chemotherapie im Anwendungsgebiet konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudie CA209-816 gewonnen werden. In der Studie brachen 12 % der Patienten unter Nivolumab + Chemotherapie die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgesetzte ZVT umfasst eine Cisplatin-basierte Chemotherapie oder Chemoradiotherapie (genaue ZVT: siehe Abschnitt 3.1.1). Cisplatin ist jedoch nicht für alle Patienten geeignet. Insbesondere bei einer Nichteignung für Cisplatin wird Carboplatin eingesetzt. Laut der deutschlandweiten prospektiven Registerstudie CRISP erhielten in der neoadjuvanten Therapie von August 2018 bis Juni 2021 52,6 % der Patienten Cisplatin und 50,0 % der Patienten Carboplatin (inklusive Wechsel von Cisplatin auf Carboplatin, oder umgekehrt) (siehe Abschnitt 3.1.2). Zur adäquaten Abbildung der patientenindividuellen Auswahl der Platinkomponente im deutschen Versorgungsalltag ist aus Sicht von BMS die Berücksichtigung von Carboplatin-basierten Chemotherapien, insbesondere Carboplatin + Paclitaxel, bei Nichteignung für Cisplatin als Teil der ZVT erforderlich.

Unabhängig von der Platinkomponente wird ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet keine Therapie mit der ZVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Nivolumab + Chemotherapie, die in den Unterabschnitten „Patientenpräferenz und Versorgungskontext“ sowie „Kontraindikationen“ beschrieben sind.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Nivolumab findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Nivolumab + Chemotherapie derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivolumab + Chemotherapie bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den aktuellen Fachinformationen, den deutschen Leitlinien inkl. Therapieprotokollen und internationalen Leitlinien entnommen [12–14, 16, 23]. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Die durchschnittliche KOF, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten von Destatis für die deutsche Bevölkerung. Die Kosten der Antiemese wurden entsprechend der Antiemese-Kostenberechnung in vorangegangenen Verfahren übernommen und basieren auf der frühen Nutzenbewertung des Antiemetikums Rolapitant [40, 41]. Für andere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde der aktuelle EBM herangezogen.

Darüber hinaus wurden weitere Informationen aus aktuellen frühen Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden den in Abschnitt 3.2 identifizierten Leitlinien, den Fachinformationen sowie dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 von Modul 4 entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Uniklinikum Würzburg. Kombinierte Radiochemotherapie; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ukw.de/strahlentherapie/schwerpunkte/teletherapie-bestrahlung-von-aussen/kombinierte-radiochemotherapie/>, aufgerufen am 29.06.2023.
2. Charité Universitätsmedizin Berlin. Therapieablauf in der Klinik für Radioonkologie; 2023. Verfügbar unter: https://radioonkologie.charite.de/fuer_patienten/therapieablauf/, aufgerufen am 29.06.2023.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. aG-DRG-Version 2023 und Pflegeerlöskatalog 2023 nebst Anlagen, Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>, aufgerufen am 29.06.2023.
5. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023; 2023, aufgerufen am 30.06.2023.
6. Reimbursement Institute. Pflegeentgelt; 2023. Verfügbar unter: <https://reimbursement.institute/glossar/pflegeentgelt/>, aufgerufen am 29.06.2023.
7. Marienkrankenhaus Soest. DRG-Entgelttarif 2023 für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG; 2023. Verfügbar unter: https://www.marienkrankenhaus-soest.de/files/katholischer_hospitalverbund_hellweg/dokumente/aufnahme/smk_drg.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. aG-DRG-Report-Browser 2023: E08C - Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane ohne

- operativen Eingriff od. Beatmung > 24 Stunden, mehr als ein Belegungstag, Bestrahlungen an mindestens 5 Tagen od. mindestens 10 Bestrahlungen od. zerebrale, stereotaktische Bestrahlung; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/datenbrowser-und-begleitforschung/g-drg-report-browser/ag-drg-report-browser-2023>, aufgerufen am 10.02.2023.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. OPS Version 2021. Systematisches Verzeichnis. Operationen- und Prozedurenschlüssel. Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS), Systematisches Verzeichnis. Stand: 16. Oktober 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://www.bvf.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=144&token=933bcddb7b09a3df7f41f18fa46d076b2a2f8607>, aufgerufen am 29.06.2023.
 10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. Handbuch aG-DRG-Report-Browser 2023; 2022. Verfügbar unter: <https://download.g-drg.de/GDrgReportBrowser/2023/DrgBrowser2023.pdf>, aufgerufen am 29.06.2023.
 11. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2023 (Fallpauschalenvereinbarung 2023 FPV 2023 vom 29.09.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/abrechnungsbestimmungen/fpv-2023>, aufgerufen am 29.06.2023.
 12. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
 13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>, aufgerufen am 29.06.2023.
 14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthherapie; Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-medikamentoes-tumorthherapie/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.06.2023.
 15. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.

16. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: Januar 2014; 2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 19. Oktober 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 03. August 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 2. April 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges

- Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
23. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 24. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 25. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 26. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 27. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Pemetrexed Zentiva 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 28. Hexal AG. Fachinformation Etoposid HEXAL, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml. Stand: September 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 29. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* 2014; 383(9928):1561–71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
 30. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11):1748–56. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1748.
 31. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
 32. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25(3):313–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2826.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de>

- ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
34. Destatis. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. Stand: 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 29.06.2023.
 35. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012; 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
 37. Lauer-Taxe® Online 4.0. Preis- und Produktstand: 01.06.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 11.07.2023.
 38. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand. April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 29.06.2023.
 39. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, aufgerufen am 07.06.2023.
 40. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (OPDIVO®) Modul 3K; Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 02.12.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4274/2020-12-02_Modul3K_Nivolumab.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant vom 17. November 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4658/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_TrG.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rolapitant vom 17. November 2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3126/2017-11-17_AM-RL-XII_Rolapitant_D-290_BAnz.pdf, aufgerufen am 30.06.2023.
43. Chugai Pharma Germany GmbH. Fachinformation GRANOCYTE® 13 Millionen IE/ml / GRANOCYTE® 34 Millionen IE/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand: Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
 44. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Nivestim® 12 Mio. E./0,2 ml, 30 Mio. E./0,5 ml, 48 Mio. E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung. Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
 45. Amgen Europe B.V. Fachinformation Neulasta® 6 mg Injektionslösung. Stand: März 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 08. Mai 2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf, aufgerufen am 18.07.2023.
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib vom 2. Mai 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf, aufgerufen am 18.07.2023.
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) vom 20. Oktober 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf, aufgerufen am 18.07.2023.
 49. GKV Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen; Stand: 01.04.2023. Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V; 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten_/Linien_20230401_sort_FB-Gruppe.pdf, aufgerufen am 12.06.2023.
 50. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file; 2023.

51. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; 136(1):260–71. doi: 10.1378/chest.08-0978.
52. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(8):706–14. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
53. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
54. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature: Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1(7):611–21. doi: 10.1016/S1556-0864(15)30371-3.
55. Onkovis GmbH. Fachinformation Carboplat onkovis 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
56. Onkovis GmbH. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2020; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
57. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand: Dezember 2022; 2022. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 30.06.2023.
58. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: April 2021; 2021. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 30.06.2023.
59. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA®. Stand: April 2022; 2022. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 30.06.2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1].

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung

Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

[...]

OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie

Neoadjuvante Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 3 Zyklen (siehe Abschnitt 5.1).

[...]

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

[...]

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 5 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im

Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO + Ipilimumab ^a	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
HINWEIS: für RCC-Patienten, behandelt mit OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

^b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

^c Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

[...]

Wenn OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung. Bei Aufschiebung eines Wirkstoffes können die anderen Wirkstoffe weiterhin verabreicht werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte basierend auf der individuellen Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationstherapie, OPDIVO als Monotherapie oder die Chemotherapie alleine wieder aufgenommen werden.

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3 und 4) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In Line Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 μm verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck oder Bolus Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und/oder Chemotherapie angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydrierung erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder

Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt,

muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarrhö oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die

Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen

werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv und Abduzensparese), Guillain Barré Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt Koyanagi Harada Syndrom, Hypoparathyreoidismus und nicht infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 – 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine

kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

[...]

Neoadjuvante Behandlung des NSCLC

Patienten mit einem anfänglichen Performance Status ≥ 2 , einer aktiven Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, mit Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erforderlich machen, mit einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung, die bereits zuvor eine Krebstherapie für die resezierbare Erkrankung erhalten haben, oder mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, waren von der pivotalen klinischen Studie zur neoadjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4 ml Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10 ml Durchstechflasche, 30 mg Natrium pro 12 ml Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24 ml Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Andere Arten von Wechselwirkungen*Systemische Immunsuppression*

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Mannitol (E 421)
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)
Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Zubereitung der Infusion	Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$) und Raumbelichtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 7 Tage bei 2°C bis 8°C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ($\leq 25\text{°C}$) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25 °C und bei Raumbelichtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

12 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und blauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung und Anwendung*Berechnung der Dosis*

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

[...]

Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie bei resezierbarem NSCLC

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 360 mg unabhängig vom Körpergewicht.

[...]

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
 - Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
 - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten.

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten [2]:

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis

- Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
 - Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3]. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab [2]:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	31. Oktober 2024
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	30. September 2024
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen.	30. Juni 2025
4. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1- ≥ 1 -%-Population vorlegen.	31. Dezember 2027
OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PAES = Post Authorisation Efficacy Study; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die EMA die Version 27.4 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität, Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) sowie Graft-versus-host disease (GvHD) nach allogener HSZT genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Patienten aufgeführt, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sah die Studien CA209-234 und CA209-835 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA209-835 ist abgeschlossen.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Komplikationen bei allogenen HSZT nach Nivolumab-Therapie bei cHL	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
cHL = Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma); GvHD = Graft-versus-host disease; HSZT = Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation		

Quelle: [4]

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation und Gebrauchsinformation übernommen [1].

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [3].

Diese Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist [3]:

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen
- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pU aus dem zentralen Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [4]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
2. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 17.07.2023.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. OPDIVO® Patientenkarte. Version 12.0. Stand: Mai 2020. München; 2020.
4. European Medicines Agency. Assessment report. Opdivo; nivolumab; Procedure No EMEA/H/C/003985/II/0117 vom 25. Mai 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf, aufgerufen am 18.07.2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	PD-L1-Testung	„PD-L1-Testung Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „<u>Beurteilung des PD-L1-Status</u> Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (S. 5, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
PD-L1 = Programmed Death Ligand-1			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Juni 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Im Rahmen der Anwendung von OPDIVO® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die EBM-Version des 2. Quartals 2023 wurde verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es liegen nach Einschätzung von BMS gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2023) abgebildet sind [2].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 30.06.2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, aufgerufen am 29.06.2023.