

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 ZA**

*Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % 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, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>6</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>9</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 10       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 11       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....  | 13       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....   | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                 | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....   | 25       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....  | 37       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....   | 40       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                        | 54       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....  | 55       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....  | 57       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 64       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....   | 64       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 68       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....        | 73       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....  | 77       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....   | 79       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....   | 82       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....  | 84       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....  | 85       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 89       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....   | 89       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....   | 105      |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....         | 106      |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....  | 109      |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 111      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....  | 112      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....  | 112      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 113      |
| 3.5.1. Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 115      |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 116 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....   | 117 |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom .....   | 18           |
| Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC .....   | 20           |
| Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC .....  | 21           |
| Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA nach Robinson gemäß DGHO-Leitlinie....  | 22           |
| Tabelle 3-5: ECOG PS zur Beurteilung des Allgemeinzustands .....   | 23           |
| Tabelle 3-6: WHO/IARC-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren .....   | 24           |
| Tabelle 3-7: Patientencharakteristika in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T .....  | 30           |
| Tabelle 3-8: Ergebnisse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichteten Endpunkte in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T .....   | 32           |
| Tabelle 3-9: Durchgeführte Operationen zur Entfernung des Tumors in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T .....   | 34           |
| Tabelle 3-10: Überblick über aufgetretene UE in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T.....  | 35           |
| Tabelle 3-11: Aufgetretene UE auf Ebene der SOC und PT in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T .....   | 36           |
| Tabelle 3-12: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022 .....   | 39           |
| Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....   | 41           |
| Tabelle 3-14: Verteilung der Stadien und der jeweiligen Resektionshäufigkeit bei Patient:innen mit NSCLC gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC (Deutschland) .....  | 44           |
| Tabelle 3-15: Anteil der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung.....                                    | 45           |
| Tabelle 3-16: Vergleich der Charakteristika zwischen Patientengruppen mit einer perioperativen und/oder neoadjuvanten Behandlung und Patientengruppen mit einer alleinigen Operation bzw. mit adjuvanter Behandlung nach einer Operation ..... | 47           |
| Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation.....  | 49           |
| Tabelle 3-18: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2025 bis 2030 .....  | 54           |
| Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....   | 55           |
| Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 65           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 69  |
| Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 74  |
| Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen .....   | 75  |
| Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                   | 78  |
| Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 79  |
| Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....  | 79  |
| Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....  | 80  |
| Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....   | 110 |
| Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....   | 114 |
| Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... | 117 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Relatives Überleben für Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium.....  | 17           |
| Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom .....  | 19           |
| Abbildung 3: Studiendesign der RCT CA209-77T .....   | 28           |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß BICR in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T ..... | 33           |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T .....                      | 33           |
| Abbildung 6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020 ..... | 39           |
| Abbildung 7: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020 .....    | 40           |
| Abbildung 8: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....  | 42           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer   |
| ALK              | Anaplastische Lymphomkinase  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung   |
| ASCO             | American Society of Clinical Oncology  |
| AUC              | Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)  |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  |
| BICR             | Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)                                     |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit   |
| BMS              | Bristol Myers Squibb   |
| CCI              | Charlson Comorbidity Index   |
| CE               | Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne)  |
| COPD             | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)                                       |
| CRISP            | Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients |
| CT               | Computertomographie  |
| CTIS             | Clinical Trial Information System  |
| Destatis         | Statistisches Bundesamt  |
| DFL              | Durchstechflasche(n)   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie   |
| DKG              | Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab  |
| ECOG             | Eastern Cooperative Oncology Group   |
| EFS              | Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)   |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| EGFR             | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)  |
| EMA              | European Medicines Agency  |
| EPAR             | European Public Assessment Report  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| EQ-5D-VAS        | European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-Visual Analogue Scale  |
| ESMO             | European Society for Medical Oncology  |
| EU               | Europäische Union  |
| EURD             | European Union Reference Dates   |
| FACT-LCS         | Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer Scale  |
| FDG-PET          | 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GvHD             | Graft-versus-Host Disease  |
| HSZT             | Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen  |
| HR               | Hazard Ratio   |
| IARC             | International Agency for Research on Cancer  |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| IU               | International Unit   |
| IVD              | In-vitro-Diagnostikum  |
| kg               | Kilogramm  |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| KOF              | Körperoberfläche   |
| LPFV             | Last Patient First Visit   |
| LPI              | Last Patient In  |
| Max              | Maximum  |
| mg               | Milligramm   |
| Min              | Minimum  |
| MRT              | Magnetresonanztomographie  |
| NCCN             | National Comprehensive Cancer Network  |
| NCT              | National Clinical Trial  |
| NSCLC            | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| NSCLC-SAQ        | Non-Small Cell Lung Cancer-Symptom Assessment Questionnaire       |
| OR               | Odds Ratio  |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)                                |
| PAES             | Post Authorisation Efficacy Study                                 |
| pCR              | Pathologische Komplettremission (Pathologic Complete Response)    |
| PD-L1            | Programmed Death Ligand-1   |
| PET              | Positronen-Emissions-Tomografie                                   |
| PS               | Performance Status  |
| PSUR             | Periodic Safety Update Report                                     |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA                                       |
| pU               | Pharmazeutischer Unternehmer                                      |
| Q3W              | Alle 3 Wochen   |
| Q4W              | Alle 4 Wochen   |
| qm               | Quadratmeter  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| RMP              | Risk-Management-Plan  |
| SAS              | Statistical Analysis System                                       |
| SCLC             | Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)             |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SMD              | Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference) |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                    |
| SUE              | Schwerwiegendes UE  |
| TNM              | Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen                            |
| TRM              | Tumorregister München   |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| UICC             | Union Internationale Contre le Cancer                             |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)         |
| vs.              | Versus  |
| 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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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

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

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 für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung (nachfolgend Nivo+Chemo/Nivo) des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (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).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt bestimmt [1]:

„Neoadjuvante Behandlung:

Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Pembrolizumab“

Nachfolgend wird diese Therapie Pembro+Chemo/Pembro genannt.

### 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).*

Zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA zur Frage der zVT fanden statt: am 17. April 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-020) und am 29. Mai 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-084)[1]. Die vom G-BA im zweiten Beratungsgespräch festgelegte zVT ist oben im Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

Bristol Myers Squibb (BMS) folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung (neoadjuvante Behandlung gefolgt von einer operativen Entfernung des Tumors mit anschließender adjuvanter Behandlung) bei Patient:innen mit resezierbarem NSCLC wurde die Entscheidung für den Beginn mit einer neoadjuvanten Behandlungsphase getroffen [1]. In der neoadjuvanten Behandlungsphase wird zunächst Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivo+Chemo) eingesetzt.

Laut der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC ist unter Berücksichtigung der Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zum Zulassungsstatus von Cisplatin in Kombination mit verschiedenen Drittgenerationszytostatika kein Arzneimittel außer das zu bewertende Arzneimittel für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC zugelassen [2]. Dementsprechend sind Chemotherapien auch für das vorliegende Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen.

Die bisherige Zulassung von Nivolumab für die Behandlung des resezierbaren NSCLC beschränkte sich auf die neoadjuvante Behandlung [3]. Durch die Zulassung von Nivolumab für das vorliegende Anwendungsgebiet steht Nivolumab den Patient:innen nun auch für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC zur Verfügung. In der Gesamtschau der Leitlinien wird bei Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II, IIIA, IIIB eine perioperative Immunchemotherapie bevorzugt gegenüber einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie empfohlen [4–7] (Details siehe Unterabschnitt „Leitlinienempfehlungen zur perioperativen Behandlung“ im Abschnitt 3.2.2).

Für das Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung des NSCLC ist als Immunchemotherapie neben dem zu bewertenden Arzneimittel seit März 2024 Pembro+Chemo/Pembro zugelassen. Seit März 2025 ist zudem Durvalumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (nachfolgend Durva+Chemo/Durva) in diesem Anwendungsgebiet zugelassen. Zum Zeitpunkt der G-BA-Beratung war Pembro+Chemo/Pembro die einzig zugelassene Therapieoption, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kam [1]. Der Stellenwert der erst vor Kurzem zugelassenen Immunchemotherapie Durva+Chemo/Durva kann zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch nicht beurteilt werden.

In der Gesamtschau bleibt somit Pembro+Chemo/Pembro die zVT.

*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 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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen in Abschnitt 3.1.2 wurden der finalen Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2024-B-084) entnommen. Zusätzlich wird Bezug genommen auf nationale und internationale Leitlinien [4–6].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-084, Nivolumab zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29. Mai 2024; Niederschrift vom 29. Juli 2024; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2024-B-084-Nivolumab, Stand: Mai 2024; 2024.
2. 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: nicht-

- kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ , neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-966\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
3. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
  4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); Stand April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
  5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_4/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
  6. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
  7. Singh N, Daly ME, Ismaila N. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41(27):4430–2. doi: 10.1200/JCO.23.01261.

### 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.*

Nivo+Chemo/Nivo ist zugelassen für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko [1]. Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind gemäß Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB definiert (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der American Joint Committee on Cancer

(AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC)). 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 Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (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 [3]. Sie gehören in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen. Bei Männern sind sie die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2020 wurde bei rund 34.100 Männern und 22.600 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 25 % und ist bei Männern mit 19 % noch geringer. Im Jahr 2021 starben in Deutschland rund 27.200 Männer und 17.400 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 Patient:innen 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].

Patient:innen, die in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des NSCLC diagnostiziert werden, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Je früher die Diagnose und Behandlung 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 % (siehe 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 [2]. Laut Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) überwiegt für (ehemalige) starke Raucher:innen der Nutzen des Low-Dose-Computertomografie-(CT-) 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 % [2]. Eine europäische Fall-Kontrollstudie zeigt, dass Raucher:innen im Vergleich zu Nie-Raucher:innen 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 [2].

### *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 [2].

Bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms finden sich bei ca. 90 % der Patient:innen 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 [2].

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 Patient:innen 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 [2].

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

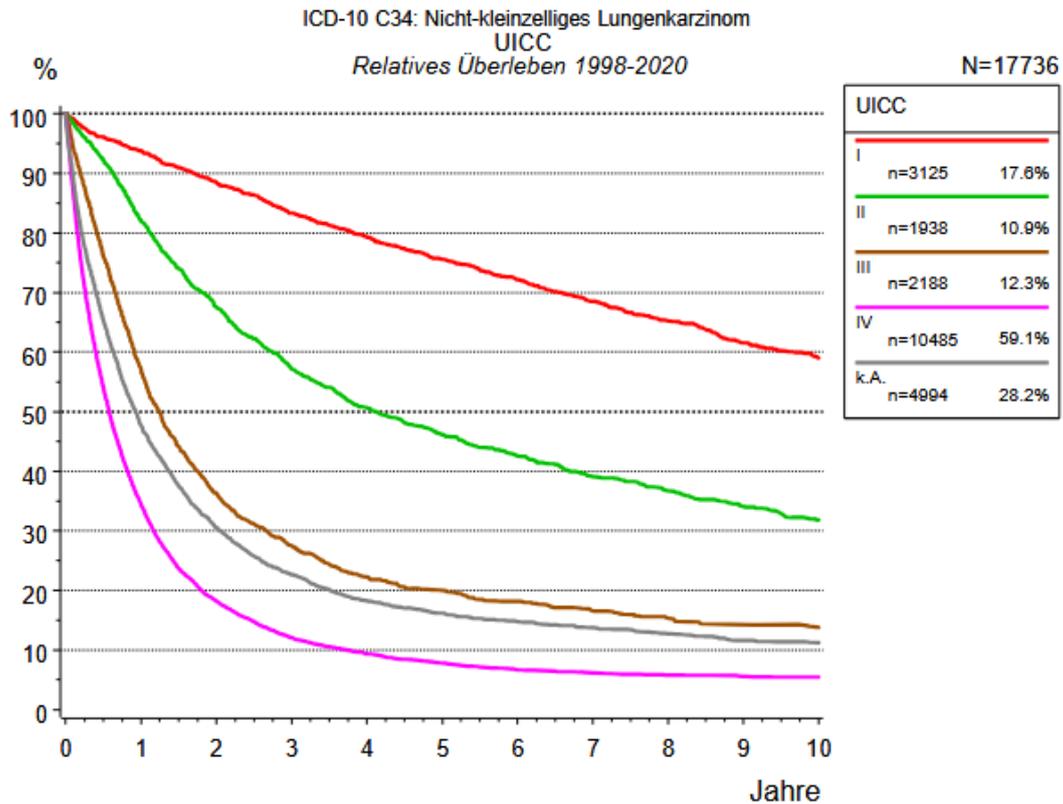


Abbildung 1: Relatives Überleben für Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Stadium

Quelle: [6]

Anmerkung: 20.509 von 22.730 Patient:innen 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 Patient:innen ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC (28,2 % von 22.730 Patient:innen, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=17.736).

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome beim Lungenkarzinom

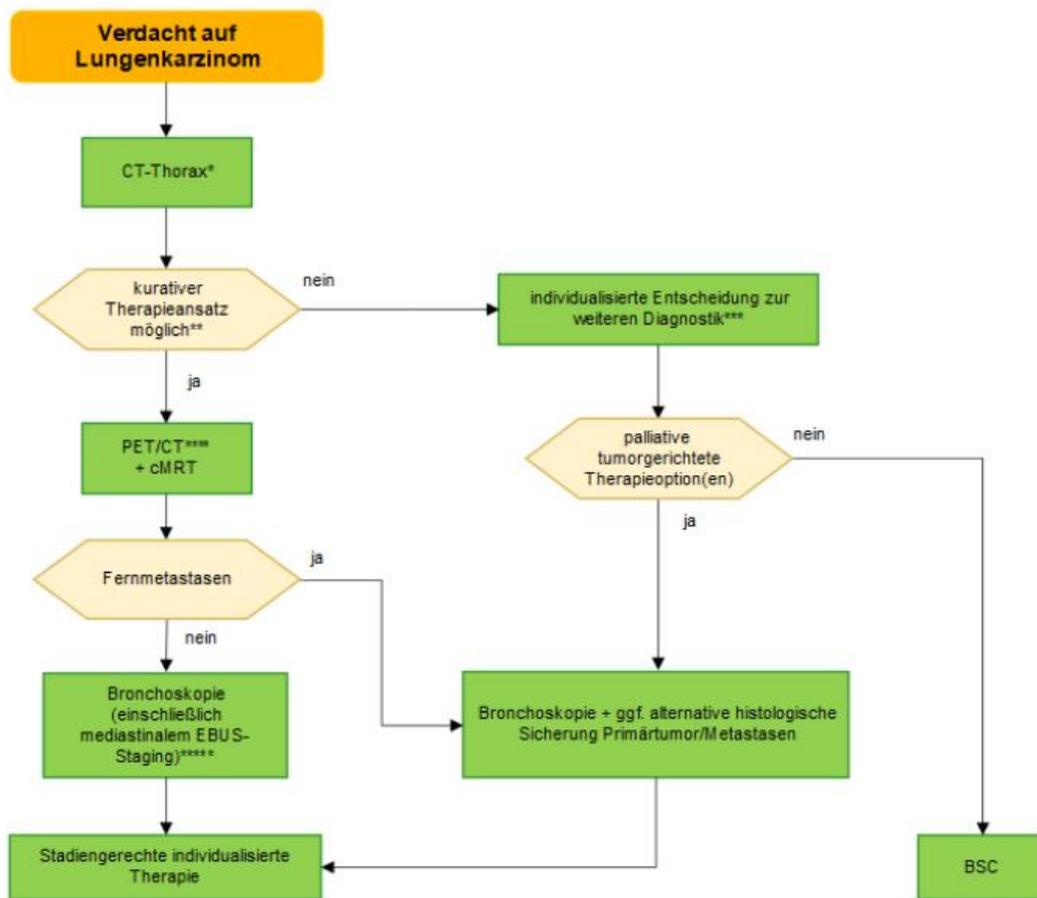
| Symptom   | Häufigkeit in % |
|---|-----------------|
| Husten  | 8 – 75          |
| Gewichtsverlust                                   | 0 – 68          |
| Atemnot (Dyspnoe)                                 | 3 – 60          |
| Brustschmerzen                                    | 20 – 49         |
| 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 Patient:innen mit Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der häufigen Raucheranamnese haben viele Patient:innen insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Komorbiditäten [3]. Mit dem Vorliegen von Komorbiditäten steigt die lungenkrebspezifische Sterblichkeit [11] und systemische und tumorspezifische Therapiemöglichkeiten werden eingeschränkt [3].

### Diagnose

Aufgrund der fehlenden Symptomatik in den frühen Krankheitsstadien des NSCLC wird ein auffälliger Befund der Lunge oft 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. CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) – erforderlich (siehe Abbildung 2, [2]).



BSC: Best supportive care, EBUS: Endobronchialer Ultraschall

\* in der Regel im Niedergelassenen -Bereich veranlasst, idealerweise diagnostische CT Thorax/Oberbauch mit KM  
 \*\* nach klinischem Befund, ECOG, und gemäß vorhandenen oder fehlenden Hinweisen auf fortgeschrittene/disseminierte Erkrankung in der bei Erstvorstellung vorliegenden Diagnostik

\*\*\* Patienten ohne kurativen Therapieansatz die therapiefähig sind: Staging mit Abdomen- und Kopf/ Bildgebung (präferentiell CT-Abdomen und cMRT).

\*\*\*\* idealerweise inklusive diagnostischer CT (mit KM), falls nicht bereits bei Primärdiagnostik erfolgt; alternativ diagnostische CT Thorax und CT Abdomen (Oberbauch und Becken) und Skelettszintigraphie

\*\*\*\*\* wenn nicht wegweisend oder diskrepanter Befund zur Bildgebung ggf. chirurgische (VATS/MESK) oder CT -gesteuerte Biopsie; bei unklarem Rundherd/Stadium I und gegebener Operabilität direkt OP möglich

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Quelle: [2]

Anmerkung: \* IIIA<sub>1-4</sub> entsprechend Robinson-Klassifikation.

### Stadien der Erkrankung

Die Stadieneinteilung ist neben dem Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen der Patient:innen entscheidend für die Auswahl der Therapie. Unterschieden werden die Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen-(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).

Im Januar 2025 ist die 9. Auflage der TNM-Klassifikation der Staging-Kriterien der AJCC/UICC in Kraft getreten. Die zuvor seit 2017 gültige 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist die gemäß Fachinformation für das Anwendungsgebiet relevante Auflage. Sie wird daher in Tabelle 3-2 näher beschrieben.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC

| Klassifikation                           | TNM-Klassifikation gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC  |
|--|--|
| <b>T-Klassifikation des Primärtumors</b> |  |
| Tis                                      | Carcinoma in situ  |
| T1                                       | größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt   |
| T1a(mi)                                  | Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem invasivem Anteil ≤ 5 mm Durchmesser)   |
| T1a                                      | größter Durchmesser ≤ 1 cm   |
| T1b                                      | größter Durchmesser >1 cm aber ≤ 2 cm  |
| T1c                                      | größter Durchmesser >2 cm aber ≤ 3 cm  |
| T2                                       | größter Durchmesser >3 cm aber ≤ 5 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i></li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i></li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul> |
| T2a                                      | größter Durchmesser > 3 cm, aber ≤ 4 cm  |
| T2b                                      | größter Durchmesser >4 cm, aber ≤ 5 cm   |
| T3                                       | größter Durchmesser >5 cm, aber ≤ 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>   |
| T4                                       | größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <i>oder</i></li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>   |
| <b>N-Klassifikation der Lymphknoten</b>  |  |
| N0                                       | keine Lymphknotenmetastase(n)  |
| N1                                       | 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  |

| Klassifikation  | TNM-Klassifikation gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC   |
|---|---|
| N3  | Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten   |
| <b>M-Klassifikation von Metastasen</b>                        |   |
| M0  | keine Fernmetastasen  |
| M1  | Fernmetastase(n)  |
| M1a   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i></li> <li>• Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i></li> <li>• maligner Pleuraerguss <i>oder</i></li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul> |
| M1b   | Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ  |
| M1c   | mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen  |
| mm = Millimeter; TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen |   |

Quelle: UICC 8. Auflage in deutscher Übersetzung nach [2, 3, 12]

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M werden unterschiedliche Krankheitsstadien definiert (siehe Tabelle 3-3). Je nach Schweregrad der Erkrankung wird zwischen frühen / lokal fortgeschrittenen, in der Regel operablen Stadien (Stadium IA-IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC), und fortgeschrittenen/metastasierten, nicht mehr operablen Stadien (Stadium IIIC-IV gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) unterschieden.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC

| TNM-Klassifikation gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC |             |             |                |
|---|-------------|-------------|----------------|
| Stadium   | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
| 0   | Tis         | N0          | M0             |
| IA1   | T1a(mi)     | N0          | M0             |
|   | T1a         | N0          | M0             |
| IA2   | T1b         | N0          | M0             |
| IA3   | T1c         | N0          | M0             |
| IB  | T2a         | N0          | M0             |
| IIA   | T2b         | N0          | M0             |
| IIB   | T1a-c       | N1          | M0             |
|   | T2a,b       | N1          | M0             |
|   | T3          | N0          | M0             |
| IIIA  | T1a-c       | N2          | M0             |
|   | T2a, b      | N2          | M0             |
|   | T3          | N1          | M0             |
|   | T4          | N0          | M0             |
|   | T4          | N1          | M0             |

| TNM-Klassifikation gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC |             |             |                |
|---|-------------|-------------|----------------|
| Stadium   | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
| IIIB  | T1a-c       | N3          | M0             |
|   | T2 a,b      | N3          | M0             |
|   | T3          | N2          | M0             |
|   | T4          | N2          | M0             |
| IIIC  | T3          | N3          | M0             |
|   | T4          | N3          | M0             |
| IVA   | jedes T     | jedes N     | M1a            |
|   | jedes T     | jedes N     | M1b            |
| IVB   | jedes T     | jedes N     | M1c            |
| TNM = Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen                                |             |             |                |

Quelle: 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC in deutscher Übersetzung nach [3, 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 (siehe Tabelle 3-4, [3, 13]).

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

| Stadium  | Beschreibung   |
|--|--|
| IIIA <sub>1</sub>  | Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat  |
| IIIA <sub>2</sub>  | Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation   |
| IIIA <sub>3</sub> <sup>a</sup>   | Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)  |
| IIIA <sub>4</sub>  | 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 |
| PET = Positronen-Emissions-Tomografie  |  |
| a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll. |  |

Quelle: DGHO-Leitlinie 2025 [3] und Robinson et al. [13]

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Auswahl der Therapie bei Lungenkarzinom ist der Allgemeinzustand der Patient:innen [2]. Ein übliches Instrument zur Einschätzung des Allgemeinzustands ist der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (ECOG-PS) (siehe Tabelle 3-5, [14]).

Tabelle 3-5: ECOG PS 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: [14]

### *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 [2].

Die histologische Tumor-Typisierung wird entsprechend der Kriterien der World Health Organization / International Agency for Research on Cancer-(WHO/IARC-)Klassifikation vorgenommen [15]. 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, 16]. Innerhalb des NSCLC werden wiederum die Plattenepithelkarzinome (ca. 20 % bis 35 %) von den Nicht-Plattenepithelkarzinomen (ca. 65 % bis 80 %) unterschieden [4, 17, 18]. 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  |  |
|  |                              | Karzinom Sarkom  |  |
|  |                              | Pulmonales Blastom   |  |
|  |                              | Andere und unklassifizierte Karzinome  |  |
| Tumoren vom Speicheldrüsentyp  |                              |  |  |
| NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom |                              |  |  |

Quelle: [2] (modifiziert nach [15])

### *Molekulare Klassifikation des NSCLC*

Das Lungenkarzinom gehört zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen [3]. Für NSCLC-Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren steht bereits eine Vielzahl an spezifischen, zielgerichteten Therapiekonzepten zur Verfügung. Molekularpathologische Untersuchungen sind daher bei NSCLC-Patient:innen im Stadium IV bereits integraler Bestandteil der Diagnostik [2, 19]. Laut der S3-Leitlinie sollen nun auch Patient:innen in frühen Stadien unter bestimmten Bedingungen auf Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) und der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) getestet werden [2]. Die S3-Leitlinie empfiehlt die perioperative Immunchemotherapie explizit nur bei Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation [2].

### *PD-L1-Expression*

Gemäß S3-Leitlinie sollen nun auch Patient:innen in frühen Stadien auf eine PD-L1-Expression hin untersucht werden [2].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Nivo+Chemo/Nivo ist zugelassen für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [1].

Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko sind gemäß Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation als Patient:innen mit einer Erkrankung im Stadium IIA bis IIIB definiert (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC).

Die Patient:innen im Anwendungsgebiet weisen eine Indikation zur operativen Entfernung des Tumors auf. Die Behandlung erfolgt daher prinzipiell mit kurativer Intention unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und der Komorbiditäten [3].

Bei den Patient:innen im Anwendungsgebiet wurde die Entscheidung für den Beginn mit einer neoadjuvanten Behandlungsphase getroffen [20].

### **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 Patient:innen diagnostiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von der klinischen Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten [4].

Dabei ist die Operation die entscheidende kurativ ausgerichtete Therapieoption. Patient:innen mit frühem oder lokal fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIA bis IIIB stellen eine Population mit hohem, ungedecktem Behandlungsbedarf dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Patientenkollektiv liegt bei nur 26 – 60 %. Trotz potenziell kurativer Operation versterben etwa 35 % der Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA und etwa 76 % im Stadium IIIB innerhalb von 5 Jahren an ihrer Krankheit [12]. Die Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie verbessert bei diesen Patient:innen das Gesamtüberleben moderat [21].

Mit der Zulassung von Nivo+Chemo für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  steht seit Mitte 2023 eine Therapieoption mit einem erheblichen Vorteil gegenüber neoadjuvanter Chemotherapie zur Verfügung [22]. Dennoch kommt es auch hier bei 42 % der Patient:innen zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes [22].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Entscheidung zugunsten einer perioperativen Behandlung gefallen ist [20]. Daher wird im Folgenden ausschließlich die perioperative Behandlung näher betrachtet.

### ***Perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC***

Ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung des Überlebens von Patient:innen mit resezierbarem NSCLC ist die perioperative Behandlung, bei der das in der neoadjuvanten Behandlungsphase gezeigte Potential der Immuntherapie zusätzlich in der adjuvanten Behandlungsphase nach durchgeführter Operation genutzt werden soll. Der Doppelstrategie aus neoadjuvanter und anschließender adjuvanter Behandlung liegt die Rationale zugrunde, die Immunantwort gegen den Tumor zu verstärken und insbesondere das Risiko für postoperatives Metastasenwachstum zu reduzieren, um so das Auftreten von Rezidiven weiter zu verringern und die Chance auf Heilung zu erhöhen.

Für das Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung des NSCLC wurde im März 2024 die erste Behandlung zugelassen: Pembro+Chemo/Pembro. Die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab zeigte dabei einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der neoadjuvanten Behandlung mit Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Placebo-Gabe. Als neue Behandlungsoption im Anwendungsgebiet wurde im März 2025 auch Durva+Chemo/Durva zugelassen. Der Stellenwert dieser Behandlung kann zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch nicht beurteilt werden.

### ***Leitlinienempfehlungen zur perioperativen Behandlung***

In der S3- und der American Society of Clinical Oncology-(ASCO-)Leitlinie wird im Rahmen einer Induktion neben der alleinigen Chemotherapie auch eine kombinierte Immunchemotherapie empfohlen; an die neoadjuvante Immunchemotherapie kann gemäß S3-Leitlinie eine adjuvante Immuntherapie angeschlossen werden [2, 23, 24]. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet die neoadjuvante Immunchemotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab gefolgt von Operation und adjuvanter Immuntherapie, insbesondere bei Patient:innen, die keine Komplettremission (pCR) erreicht haben. In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) wird bevorzugt ein perioperatives Therapiekonzept aus Nivolumab, Pembrolizumab oder Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von dem entsprechendem Immunonkologikum als adjuvante Monotherapie empfohlen [25]. In allen drei Leitlinien wird zudem für bestimmte Patientengruppen (v.a. bei Pancoast-Tumoren) auch eine neoadjuvante simultane Chemoradiotherapie empfohlen [2, 23, 25]. Die zuletzt 2021 aktualisierte Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) enthält noch keine Empfehlungen für die neoadjuvante oder perioperative Behandlung des NSCLC [26, 27].

### ***Therapeutischer Bedarf***

Bislang sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nur Pembro+Chemo/Pembro und seit Kurzem auch Durva+Chemo/Durva zugelassen. Aufgrund der schlechten Prognose und der limitierten Therapieoptionen besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die

das Risiko von Rezidiven verringern, die Chance auf Heilung erhöhen und die Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen verlängern.

### ***Stellenwert von Nivo+Chemo/Nivo***

Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Nivo+Chemo) ist bereits seit Mitte 2023 für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC zugelassen [1]. Durch die Zulassung von Nivolumab für das vorliegende Anwendungsgebiet eröffnet sich nun die Möglichkeit für Patient:innen mit resezierbarem NSCLC von einer perioperativen Behandlung mit Nivolumab zu profitieren.

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). Die PD-1-Blockade stimuliert die Aktivierung und Vermehrung tumorspezifischer T-Zellen, welche sich systemisch verteilen und damit auch weit entfernte Tumorherde erreichen können [28]. Hierbei gilt sie als besonders wirksam bei der frühen Beseitigung von klinisch nicht detektierbaren Mikrometastasen, die auch bei nicht-metastasierter Behandlung vorhanden sein können. Vor und nach erfolgter Operation ermöglicht die PD-1-Blockade auf diesem Wege die Beseitigung von Mikrometastasen und mikroskopischer Resterkrankung. Das Risiko für postoperatives Metastasenwachstum, das durch eine verminderte antitumorale Immunantwort infolge des Operationsstresses ausgelöst werden kann, wird somit reduziert, und dadurch bedingt das Auftreten von Rezidiven verringert [29].

Je nach Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung mit Nivo+Chemo und anschließender Operation kann daher für Patient:innen, z.B. jene ohne pCR, eine nachfolgende adjuvante Behandlung sinnvoll sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit der perioperativen Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo bei Patient:innen mit resezierbarem NSCLC wurde im Rahmen der pivotalen Zulassungsstudie CA209-77T untersucht.

### ***Studiendesign CA209-77T***

Bei der Studie CA209-77T handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie an erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem NSCLC. Sie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer perioperativen Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo (Arm A) im Vergleich zu Placebo+Chemo/Placebo (Arm B). Die Randomisierung der Studienteilnehmenden in die beiden Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Tumorhistologie, Krankheitsstadium zu Studienbeginn und Tumorzell-PD-L1-Expression (siehe Abbildung 3).

Voraussetzung für eine Teilnahme an der Studie war das Vorliegen eines resezierbaren NSCLC im Krankheitsstadium IIA (> 4 cm) bis IIIB (N2) (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC). Patient:innen mit bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, N3-Lymphknotenbefall oder früherer Behandlung mit einer Chemotherapie oder anderen Krebstherapien für NSCLC waren von der Studie ausgeschlossen.

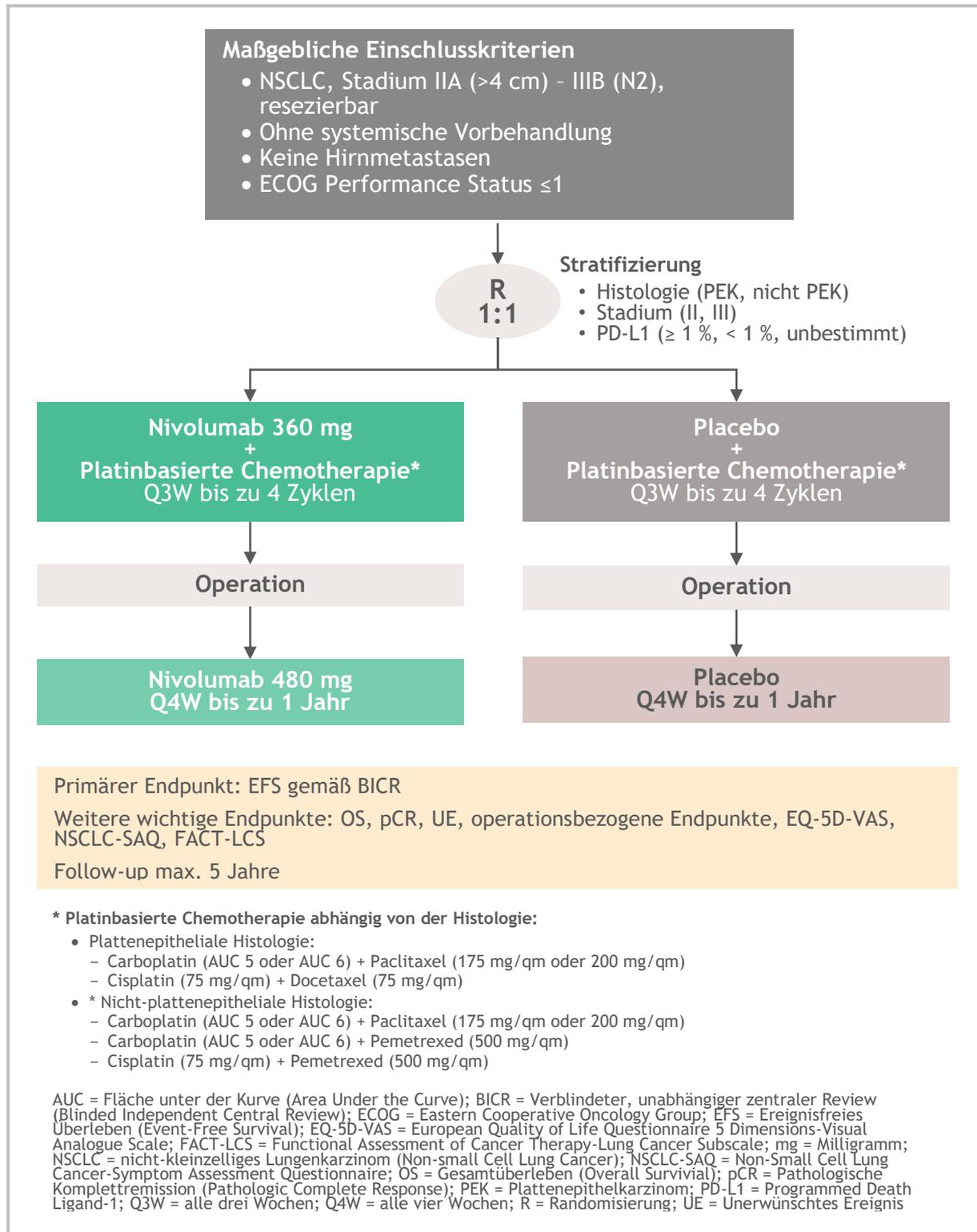


Abbildung 3: Studiendesign der RCT CA209-77T

Quelle: modifiziert nach [30]

### *Studienbehandlung*

Im Interventionsarm wurden die Studienteilnehmenden neoadjuvant mit 4 Zyklen Nivolumab + platinbasierter Chemotherapie alle drei Wochen, gefolgt von operativer Entfernung des Tumors und adjuvanter Behandlung mit Nivolumab alle vier Wochen als Monotherapie für ein Jahr behandelt. Im Kontrollarm folgten nach neoadjuvanter Behandlung mit 4 Zyklen Placebo + platinbasierter Chemotherapie alle drei Wochen die operative Entfernung des Tumors und adjuvante Behandlung mit Placebo alle vier Wochen für ein Jahr.

### *Endpunkte*

Primärer Endpunkt der Studie ist das Ereignisfreie Überleben (EFS) gemäß verblindetem, unabhängigem zentralen Review (Blinded Independent Central Review, BICR). Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählen unter anderem das Gesamtüberleben (OS) und die pathologische Komplettremission (pCR). Zudem wurden patientenberichteten Endpunkte (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS), Non-Small Cell Lung Cancer-Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ) und Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer Scale (FACT-LCS)) mittels validierter Fragebögen erhoben.

### ***Ergebnisse der Studie CA209-77T in der Teilpopulation der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expersion $\geq 1$ % (zulassungskonforme Teilpopulation)***

In der Studie CA209-77T wurden insgesamt 461 Patient:innen randomisiert, davon 256 Patient:innen (jeweils 128 in beiden Behandlungsarmen) in der Teilpopulation der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Nachfolgende Beschreibungen der Ergebnisse beschränken sich auf diese Teilpopulation.

### *Patientencharakteristika*

Die Patientencharakteristika in beiden Behandlungsarmen waren weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 3-7).

Das mediane Alter der Patient:innen betrug 66 Jahre, 75 % der Patient:innen waren männlich, 69 % der Patient:innen wurden der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet und 52 % der Patient:innen wurden an Studienzentren in Europa randomisiert. Der Anteil der Patient:innen mit einem ECOG Performance Status von 0 betrug 59 %. Zu Studienbeginn befanden sich 8 % der Patient:innen im Stadium IIA, 29 % im Stadium IIB, 45 % im Stadium IIIA, 18 % im Stadium IIIB und 1 % im Stadium IIIC oder IV. Die meisten Patient:innen wiesen ein Plattenepithelkarzinom (61 %) oder ein Adenokarzinom auf (36 %). Fast alle Patient:innen waren gegenwärtige oder vormalige Raucher:innen (91 %).

Tabelle 3-7: Patientencharakteristika in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 % | Nivo+Chemo/<br>Nivo<br>(N = 128) | Placebo+Chemo/<br>Placebo<br>(N = 128) | Insgesamt<br>(N = 256) |
|---|----------------------------------|--|------------------------|
| <b>Patientencharakteristika zu Baseline</b>             |                                  |  |                        |
| Alter [Jahre]   |                                  |  |                        |
| Median (Spanne)   | 66,0 (47; 78)                    | 66,0 (35; 86)                          | 66,0 (35; 86)          |
| Gruppen, n (%)  |                                  |  |                        |
| < 65 Jahre  | 60 (46,9)                        | 55 (43,0)                              | 115 (44,9)             |
| $\geq$ 65 Jahre   | 68 (53,1)                        | 73 (57,0)                              | 141 (55,1)             |
| Geschlecht, n [%]                                       |                                  |  |                        |
| Männlich  | 97 (75,8)                        | 94 (73,4)                              | 191 (74,6)             |
| Weiblich  | 31 (24,2)                        | 34 (26,6)                              | 65 (25,4)              |
| Ethnie, n [%]   |                                  |  |                        |
| Weiß  | 84 (65,6)                        | 92 (71,9)                              | 176 (68,8)             |
| Afroamerikanisch oder schwarz                           | 2 (1,6)                          | 3 (2,3)                                | 5 (2,0)                |
| Asiatisch   | 40 (31,3)                        | 32 (25,0)                              | 72 (28,1)              |
| Andere  | 2 (1,6)                          | 1 (0,8)                                | 3 (1,2)                |
| Geografische Region, n [%]                              |                                  |  |                        |
| Nordamerika   | 13 (10,2)                        | 13 (10,2)                              | 26 (10,2)              |
| Europa  | 68 (53,1)                        | 64 (50,0)                              | 132 (51,6)             |
| Asien   | 39 (30,5)                        | 32 (25,0)                              | 71 (27,7)              |
| Rest der Welt   | 8 (6,3)                          | 19 (14,8)                              | 27 (10,5)              |
| ECOG Performance Status, n [%]                          |                                  |  |                        |
| 0   | 76 (59,4)                        | 76 (59,4)                              | 152 (59,4)             |
| 1   | 52 (40,6)                        | 52 (40,6)                              | 104 (40,6)             |
| Krankheitsstadium, n [%]                                |                                  |  |                        |
| IIA   | 8 (6,3)                          | 13 (10,2)                              | 21 (8,2)               |
| IIB   | 41 (32,0)                        | 32 (25,0)                              | 73 (28,5)              |
| IIIA  | 57 (44,5)                        | 57 (44,5)                              | 114 (44,5)             |
| IIIB  | 21 (16,4)                        | 24 (18,8)                              | 45 (17,6)              |
| IIIC <sup>(1)</sup>                                     | 1 (0,8)                          | 0                                      | 1 (0,4)                |
| IV <sup>(1)</sup>                                       | 0                                | 2 (1,6)                                | 2 (0,8)                |
| Tumorhistologie, n [%]                                  |                                  |  |                        |
| Plattenepithelkarzinom                                  | 79 (61,7)                        | 78 (60,9)                              | 157 (61,3)             |
| Adenokarzinom   | 48 (38,3)                        | 44 (34,4)                              | 92 (35,9)              |
| Großzelliges Karzinom                                   | 1 (0,8)                          | 0                                      | 1 (0,4)                |
| Bronchoalveoläres Karzinom                              | 0                                | 1 (0,8)                                | 1 (0,4)                |
| Andere  | 0                                | 5 (3,9)                                | 5 (2,0)                |

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 % | Nivo+Chemo/<br>Nivo<br>(N = 128) | Placebo+Chemo/<br>Placebo<br>(N = 128) | Insgesamt<br>(N = 256) |
|---|----------------------------------|--|------------------------|
| Raucherstatus, n [%]                                    |                                  |  |                        |
| Lebenslang Nichtraucher:innen                           | 6 (4,7)                          | 18 (14,1)                              | 24 (9,4)               |
| Gegenwärtig/vormalig<br>Raucher:innen                   | 122 (95,3)                       | 110 (85,9)                             | 232 (90,6)             |
| Unbekannt   | 0                                | 0                                      | 0                      |

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1  
 Population aller randomisierten Patient:innen mit PD-L1  $\geq$  1 %; Datenbankschluss: 6. September 2023  
 (1) In die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1  $\geq$  1 % wurden 3 Patient:innen randomisiert, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihres Krankheitsstadiums zu Studienbeginn für die Studie ungeeignet waren. Die Interpretation der Ergebnisse oder die Sicherheit der Patient:innen wurde dadurch nicht beeinträchtigt.

### Ergebnisse zur Wirksamkeit

Die Ergebnisse in der Teilpopulation der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq$  1 % zeigen beim primären Endpunkt EFS gemäß BICR einen statistisch signifikanten Vorteil der perioperativen Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zu Placebo+Chemo/Placebo (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall(-KI)] = 0,53 [0,36; 0,76]; p = 0,0006). Die mediane Dauer des EFS betrug im Nivo+Chemo/Nivo-Arm 46,6 Monate gegenüber 15,1 Monaten im Placebo+Chemo/Placebo-Arm (siehe Tabelle 3-8; Abbildung 4).

Der Vorteil beim primären Endpunkt EFS wird gestützt durch statistisch signifikante Effekte bei den sekundären Wirksamkeitsempunkten Gesamtüberleben (OS) und pathologische Komplettremission (pCR) gemäß BICR:

- Die Auswertung des Endpunkts OS zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zu Placebo+Chemo/Placebo (HR [95 %-KI] = 0,61 [0,39; 0,97]; p = 0,03420). Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht (siehe Abbildung 5).
- Eine pCR gemäß BICR wurde mit 35 % gegenüber 5 % statistisch signifikant häufiger bei Patient:innen im Nivo+Chemo/Nivo-Arm erreicht als bei Patient:innen im Placebo+Chemo/Placebo-Arm (Odds Ratio (OR) [95 %-KI] = 11,02 [4,50; 27,02]; p < 0,0001)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Krankheitssymptomatik gemäß NSCLC-SAQ und Lebensqualität gemäß FACT-LCS zeigte sich bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivo+Chemo/Nivo und dem Kontrollarm (siehe Tabelle 3-8).

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

Tabelle 3-8: Ergebnisse der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichteten Endpunkte in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %  | Nivo+Chemo/Nivo<br>(N = 128) |                              | Placebo+Chemo/Placebo<br>(N = 128) |                              | Behandlungseffekt [95 %-KI]<br>p-Wert            |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
|  | Ereignisse<br>n (%)          | Median (Monate)<br>[95 %-KI] | Ereignisse<br>n (%)                | Median (Monate)<br>[95 %-KI] |  |
| <b>Wirksamkeit</b>   |                              |                              |                                    |                              |  |
| Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß BICR <sup>(1)</sup>   | 47<br>(36,7)                 | 46,6<br>[35,8; N.A.]         | 70<br>(54,7)                       | 15,1<br>[9,3; 31,4]          | HR [95 %-KI] = 0,53 [0,36; 0,76]<br>p = 0,0006   |
| Gesamtüberleben (OS)   | 31<br>(24,2)                 | N.A.<br>[N.A.; N.A.]         | 46<br>(35,9)                       | N.A.<br>[38,1; N.A.]         | HR [95 %-KI] = 0,61 [0,39; 0,97]<br>p = 0,03420  |
| Pathologische Komplettremission (pCR) gemäß BICR   | 45<br>(35,2)                 | –                            | 6<br>(4,7)                         | –                            | OR [95 %-KI] = 11,02 [4,50; 27,02]<br>p < 0,0001 |
| <b>Patientenberichtete Endpunkte</b>   |                              |                              |                                    |                              |  |
| Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:<br>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>(2)</sup>  | 41<br>(32,0)                 | N.A.<br>[37,6; N.A.]         | 34<br>(26,6)                       | N.A.<br>[39,1; N.A.]         | HR [95 %-KI] = 1,02 [0,65; 1,61]<br>p = 0,9291   |
| Symptomatik gemäß NSCLC-SAQ-Gesamtscore:<br>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>(2)</sup>   | 30<br>(23,4)                 | 42,1<br>[40,1; N.A.]         | 35<br>(27,3)                       | 44,9<br>[29,7; N.A.]         | HR [95 %-KI] = 0,73 [0,45; 1,19]<br>p = 0,2102   |
| Lebensqualität gemäß FACT-LCS:<br>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>(2)</sup>   | 34<br>(26,6)                 | 41,0<br>[35,0; N.A.]         | 41<br>(32,0)                       | 44,9<br>[28,9 N.A.]          | HR [95 %-KI] = 0,67 [0,42; 1,06]<br>p = 0,0844   |
| BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); EFS = Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions-Visual Analogue Scale; FACT-LCS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer Scale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht anwendbar; NSCLC-SAQ = Non-Small Cell Lung Cancer-Symptom Assessment Questionnaire; OR = Odds Ratio; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; pCR = Pathologische Komplettremission (Pathologic Complete Response) |                              |                              |                                    |                              |  |
| Population aller randomisierten Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %; Datenbankschluss: 16. Dezember 2024  |                              |                              |                                    |                              |  |
| (1) EFS ist definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zum ersten der folgenden Ereignisse: Progression oder Verschlechterung der Erkrankung, die eine Operation ausschließt; Progression oder Rezidiv der Erkrankung nach der Operation; Progression oder Rezidiv der Erkrankung bei Patient:innen ohne Operation; Tod jeglicher Ursache.  |                              |                              |                                    |                              |  |
| (2) Gemäß präspezifizierter Endpunktdefinition wurden bei der EQ-5D-VAS 7 Punkte sowie beim NSCLC-SAQ-Gesamtscore und der FACT-LCS jeweils 3 Punkte als Schwellenwert für eine Verschlechterung betrachtet.  |                              |                              |                                    |                              |  |

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

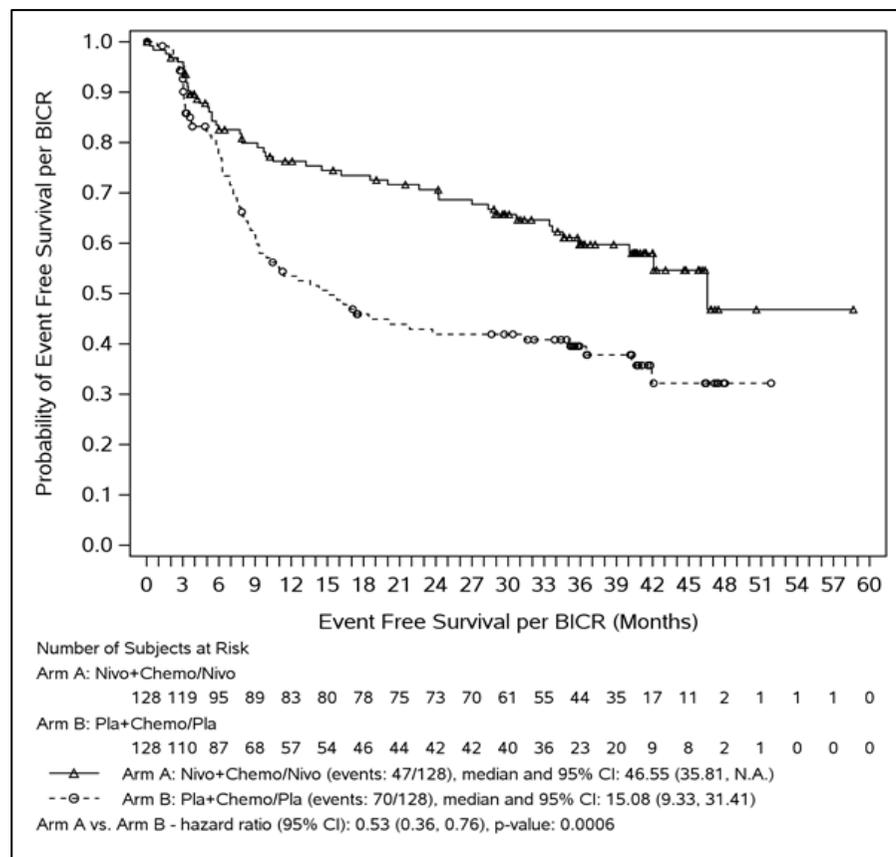


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß BICR in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

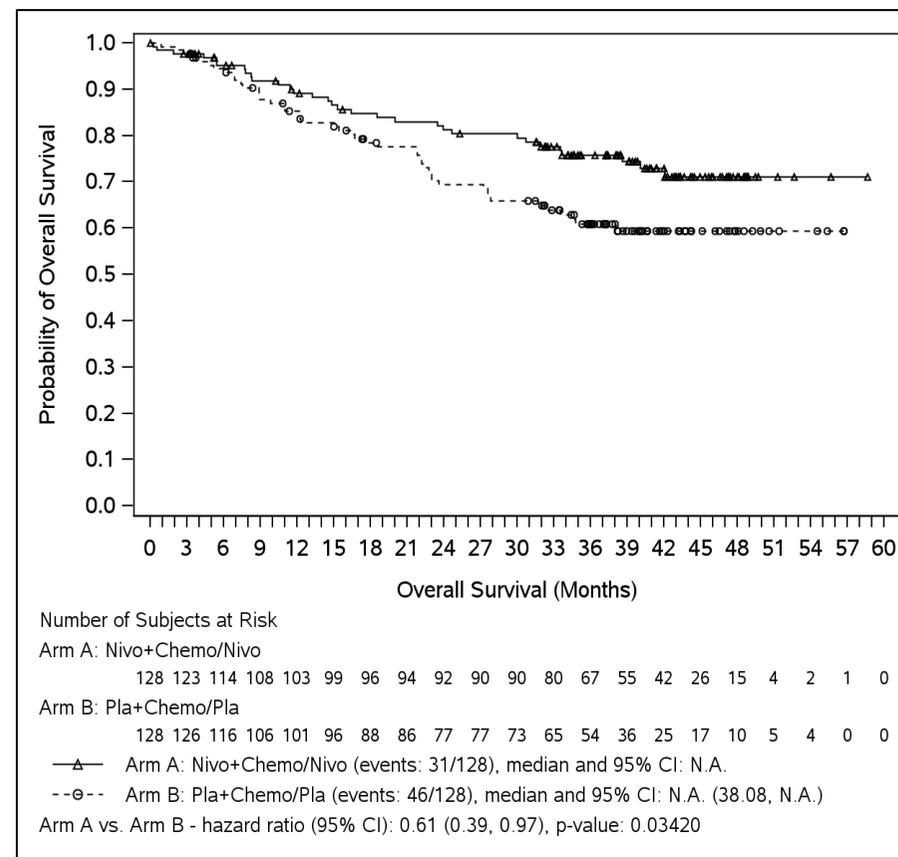


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

*Durchgeführte Operationen zur Entfernung des Tumors*

Durch die Zugabe des Immuntherapeutikums zur Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase zeigte sich kein nachteiliger Effekt bezüglich der Anzahl der durchgeführten Operationen und des gewählten chirurgischen Ansatzes. Numerisch konnten im Nivo+Chemo/Nivo-Arm mehr Patient:innen operiert werden als im Kontrollarm und es wurden weniger radikale Eingriffe durchgeführt (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Durchgeführte Operationen zur Entfernung des Tumors in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %   | Nivo+Chemo/Nivo<br>(N = 128) | Placebo+Chemo/Placebo<br>(N = 128) |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Durchgeführte Operationen zur Entfernung des Tumors</b>  |                              |                                    |
| Patient:innen mit Operation, n (%)  | 102 (79,7)                   | 94 (73,4)                          |
| Chirurgischer Ansatz, n (%) <sup>(1)</sup>  |                              |                                    |
| Keilresektion   | 1 (1,0)                      | 2 (2,1)                            |
| Segmentektomie  | 1 (1,0)                      | 0 (0)                              |
| Einzellobektomie  | 80 (78,4)                    | 63 (67,0)                          |
| Bi-Lobektomie   | 6 (5,9)                      | 10 (10,6)                          |
| Pneumonektomie  | 11 (10,8)                    | 18 (19,1)                          |
| Anderer chirurgischer Ansatz  | 3 (2,9)                      | 1 (1,1)                            |
| Ergebnis der Operation <sup>(2)</sup>   |                              |                                    |
| R0  | 90 (88,2)                    | 85 (90,4)                          |
| R1  | 10 (9,8)                     | 5 (5,3)                            |
| R2  | 2 (2,0)                      | 4 (4,3)                            |
| PD-L1 = Programmed Death Ligand-1   |                              |                                    |
| Population aller randomisierten Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %; Datenbankschluss: 16. Dezember 2024 |                              |                                    |
| (1) Prozentzahlen bezogen auf Patient:innen mit Operation.  |                              |                                    |
| (2) Bezogen auf Patient:innen mit durchgeführter Operation.   |                              |                                    |

*Ergebnisse zur Verträglichkeit*

Insgesamt traten bei den Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq$  1 % in der Studie CA209-77T schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (UE) im Nivo+Chemo/Nivo-Arm tendenziell etwas häufiger auf als im Kontrollarm (siehe Tabelle 3-10). Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da die Patient:innen im Nivo+Chemo/Nivo-Arm im Vergleich zum Placebo+Chemo/Placebo-Arm eine zusätzliche aktiv wirksame Therapiekomponente erhielten und zudem in der adjuvanten Behandlungsphase im Placebo+Chemo/Placebo-Arm gar keine aktive Behandlung erfolgte.

Tabelle 3-10: Überblick über aufgetretene UE in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %  | Nivo+Chemo/Nivo<br>(N = 127) | Placebo+Chemo/Placebo<br>(N = 128) |
|--|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen<br/>n (%)</b>   |                              |                                    |
| Jegliche UE  | 123 (96,9)                   | 126 (98,4)                         |
| Schwere UE   | 70 (55,1)                    | 56 (43,8)                          |
| Schwerwiegende UE (SUE)  | 57 (44,9)                    | 39 (30,5)                          |
| Zum Therapieabbruch führende UE  | 36 (28,3)                    | 16 (12,5)                          |
| PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschtes Ereignis<br>Population aller randomisierten und behandelten Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %; Datenbankschluss: 16. Dezember 2024<br>Berücksichtigt alle UE, die im Zeitraum von der ersten Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten, inklusive definitiver Operation und Radiotherapie. |                              |                                    |

Eine Übersicht der häufigsten UE auf Ebene der System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) findet sich in Tabelle 3-11. Die aufgetretenen UE decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen von Immunonkologika und Chemotherapeutika bei Patient:innen mit NSCLC. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die beobachteten UE sind dementsprechend gut charakterisiert und mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Obwohl UE im Nivo+Chemo/Nivo-Arm tendenziell häufiger auftraten, wurde keine Beeinträchtigungen hinsichtlich Lebensqualität und Symptomatik durch Nivo+Chemo/Nivo im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet (vgl. Ergebnisse in Tabelle 3-8).

Tabelle 3-11: Aufgetretene UE auf Ebene der SOC und PT in der relevanten Teilpopulation der Studie CA209-77T

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %                                  | Nivo+Chemo/Nivo<br>(N = 127) |                  | Placebo+Chemo/Placebo<br>(N = 128) |                  |
|--|------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
|  | Jegliche UE                  | UE $\geq$ Grad 3 | Jegliche UE                        | UE $\geq$ Grad 3 |
| <b>Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT <sup>1</sup></b> |                              |                  |                                    |                  |
| <b>n (%)</b>   |                              |                  |                                    |                  |
| Mindestens ein Ereignis  | 123 (96,9)                   | 70 (55,1)        | 126 (98,4)                         | 56 (43,8)        |
| SOC: Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts  | 81 (63,8)                    | 9 (7,1)          | 83 (64,8)                          | 2 (1,6)          |
| PT: Obstipation  | 40 (31,5)                    | 1 (0,8)          | 36 (28,1)                          | 1 (0,8)          |
| PT: Übelkeit   | 38 (29,9)                    | 4 (3,1)          | 41 (32,0)                          | 0 (0)            |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und<br>Beschwerden am Verabreichungsort                     | 71 (55,9)                    | 9 (7,1)          | 66 (51,6)                          | 2 (1,6)          |
| PT: Ermüdung   | 36 (28,3)                    | 5 (3,9)          | 34 (26,6)                          | 0 (0)            |
| Erkrankungen der Haut und des<br>Unterhautgewebes  | 69 (54,3)                    | 1 (0,8)          | 53 (41,4)                          | 1 (0,8)          |
| PT: Alopezie   | 42 (33,1)                    | 0 (0)            | 35 (27,3)                          | 0 (0)            |
| SOC: Untersuchungen  | 68 (53,5)                    | 19 (15,0)        | 42 (32,8)                          | 12 (9,4)         |
| PT: Neutrophilenzahl erniedrigt  | 23 (18,1)                    | 14 (11,0)        | 13 (10,2)                          | 10 (7,8)         |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege,<br>des Brustraums und Mediastinums                       | 65 (51,2)                    | 12 (9,4)         | 65 (50,8)                          | 11 (8,6)         |
| PT: Husten   | 27 (21,3)                    | 0 (0)            | 25 (19,5)                          | 0 (0)            |
| SOC: Erkrankungen des<br>Nervensystems   | 64 (50,4)                    | 8 (6,3)          | 57 (44,5)                          | 7 (5,5)          |
| PT: Periphere sensorische<br>Neuropathie   | 22 (17,3)                    | 1 (0,8)          | 15 (11,7)                          | 0 (0)            |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und<br>des Lymphsystems                                     | 62 (48,8)                    | 14 (11,0)        | 59 (46,1)                          | 13 (10,2)        |
| PT: Anämie   | 54 (42,5)                    | 10 (7,9)         | 49 (38,3)                          | 6 (4,7)          |
| SOC: Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen  | 58 (45,7)                    | 16 (12,6)        | 47 (36,7)                          | 11 (8,6)         |
| SOC: Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen  | 55 (43,3)                    | 13 (10,2)        | 48 (37,5)                          | 3 (2,3)          |
| PT: Appetit vermindert   | 26 (20,5)                    | 1 (0,8)          | 25 (19,5)                          | 0 (0)            |
| SOC: Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                      | 52 (40,9)                    | 8 (6,3)          | 55 (43,0)                          | 1 (0,8)          |
| PT: Arthralgie   | 25 (19,7)                    | 3 (2,4)          | 22 (17,2)                          | 0 (0)            |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und<br>durch Eingriffe bedingte<br>Komplikationen            | 31 (24,4)                    | 4 (3,1)          | 24 (18,8)                          | 5 (3,9)          |
| SOC: Endokrine Erkrankungen  | 24 (18,9)                    | 2 (1,6)          | 5 (3,9)                            | 0 (0)            |

| Studie CA209-77T,<br>Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %  | Nivo+Chemo/Nivo<br>(N = 127) |                  | Placebo+Chemo/Placebo<br>(N = 128) |                  |
|--|------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
|  | Jegliche UE                  | UE $\geq$ Grad 3 | Jegliche UE                        | UE $\geq$ Grad 3 |
| <b>Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT<sup>1</sup></b><br>n (%)   |                              |                  |                                    |                  |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen   | 21 (16,5)                    | 2 (1,6)          | 18 (14,1)                          | 0 (0)            |
| SOC: Gefäßerkrankungen   | 20 (15,7)                    | 5 (3,9)          | 15 (11,7)                          | 4 (3,1)          |
| PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Terms nach MedDRA; SOC = System Organ Class nach MedDRA; UE = Unerwünschtes Ereignis<br>Population aller randomisierten und behandelten Patient:innen mit PD-L1 $\geq$ 1 %; Datenbankschluss: 16. Dezember 2024<br>Berücksichtigt alle UE, die im Zeitraum von der ersten Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten, inklusive definitiver Operation und Radiotherapie.<br>(1) SOC und PT für unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 15,0 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten. |                              |                  |                                    |                  |

### **Schlussfolgerungen zur therapeutischen Relevanz der perioperativen Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo**

Die perioperative Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo schöpft das in der neoadjuvanten Behandlungsphase gezeigte Potential der Immuntherapie weiter aus, was sich auch an den guten Studienergebnissen erkennen lässt. Darüber hinaus hat die Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo bereits Eingang in die S3-Leitlinie und die Leitlinien von DGHO und NCCN gefunden [2, 3, 25]. Daher wird davon ausgegangen, dass Nivo+Chemo/Nivo einen Beitrag zur Deckung des Therapiebedarfs im Anwendungsgebiet leisten kann.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Entsprechend der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD<sup>1</sup>-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige

<sup>1</sup> ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

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 – IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC 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 bis zum Jahr 2022 [31]. Für nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen [4].

### **Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland**

Im Jahr 2022 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 32.922 und für Frauen bei 23.655, für beide Geschlechter zusammen bei 56.577 [31].

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an (siehe Abbildung 6). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2020 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, 31].

Tabelle 3-12: Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022

| Jahr   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | 2022   |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner:innen</b>           |        |        |        |        |        |        |
| Weiblich   | 53,1   | 54,0   | 57,0   | 55,4   | 57,6   | 55,7   |
| Männlich   | 89,1   | 88,5   | 88,4   | 85,0   | 85,7   | 79,7   |
| <b>Inzidenz, Fallzahlen</b>                                      |        |        |        |        |        |        |
| Weiblich   | 22.223 | 22.679 | 23.979 | 23.358 | 24.258 | 23.655 |
| Männlich   | 36.346 | 36.182 | 36.230 | 34.873 | 35.170 | 32.922 |
| Gesamt   | 58.569 | 58.861 | 60.209 | 58.231 | 59.428 | 56.577 |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner:innen</b> |        |        |        |        |        |        |
| Weiblich   | 90,1   | 92,0   | 93,6   | -      | -      | -      |
| Männlich   | 133,7  | 132,9  | 131,7  | -      | -      | -      |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>                            |        |        |        |        |        |        |
| Weiblich   | 37.788 | 38.701 | 39.453 | 41.300 | -      | -      |
| Männlich   | 54.606 | 54.440 | 54.029 | 55.500 | -      | -      |
| Gesamt   | 92.394 | 93.141 | 93.482 | 96.800 | -      | -      |

Quellen: [4, 31]

### Überleben von Patient:innen mit Lungenkarzinom in Deutschland

Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für die Jahre 2019–2020 betrug für Männer 10 % und für Frauen 15 % und spiegelt die schlechte Prognose wider (siehe Abbildung 7, [4]).

Abbildung 3.12.2

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020  
je 100.000

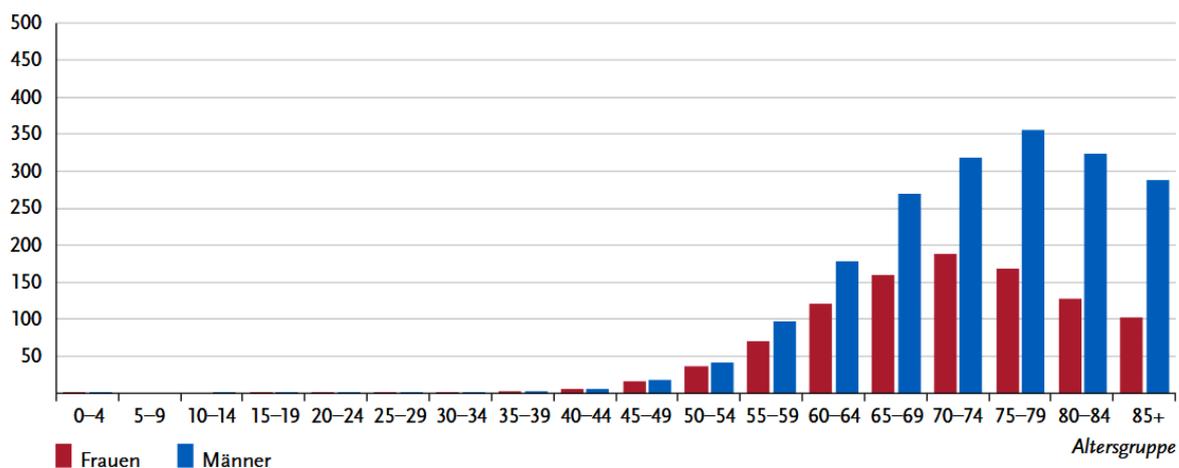


Abbildung 6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020

Quelle: [4]

Abbildung 3.12.4  
Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre  
nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34,  
Deutschland 2019 – 2020

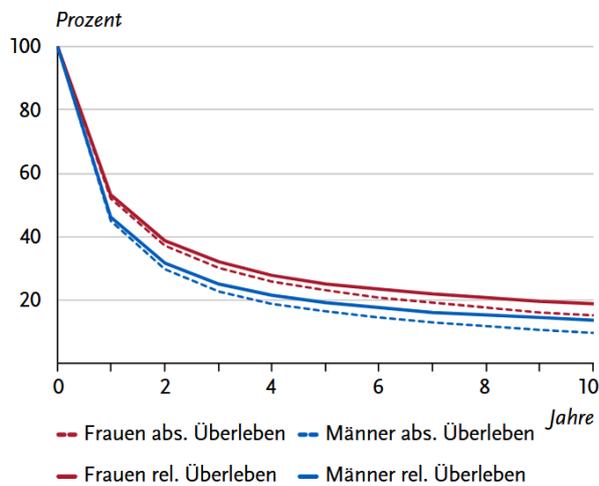


Abbildung 7: Absolute und relative 10-Jahres-Überlebensraten nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34) in Deutschland, 2019–2020

Quelle: [4]

### Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2020 betrug bei Männern 55.500 und bei Frauen 41.300, somit insgesamt 96.800 [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. Angaben für die Jahre 2021 und 2022 liegen nicht vor.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.*

*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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes Arzneimittel)</b> | <b>Anzahl der Patienten in<br/>der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patienten<br/>in der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> |
|---|---|---|
| Nivo+Chemo/Nivo   | 73 - 452  | 64 - 397  |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung                             |   |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

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 deutschlandweite prospektive Registerstudie sowie eine Datenbankanalyse aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) herangezogen.

Ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit Lungenkarzinom wurde die Zielpopulation schrittweise entsprechend Abbildung 8 berechnet [32]. Zuerst wurden die Anteile der Patient:innen für jeden Schritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patient:innen aus einem vorangegangenen Schritt übertragen (siehe Tabelle 3-17). Diese Vorgehensweise entspricht derjenigen bei der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet „neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko“ [33]. Die gewählte Vorgehensweise ist konsistent zu derjenigen in anderen frühen Nutzenbewertungen [34–37].

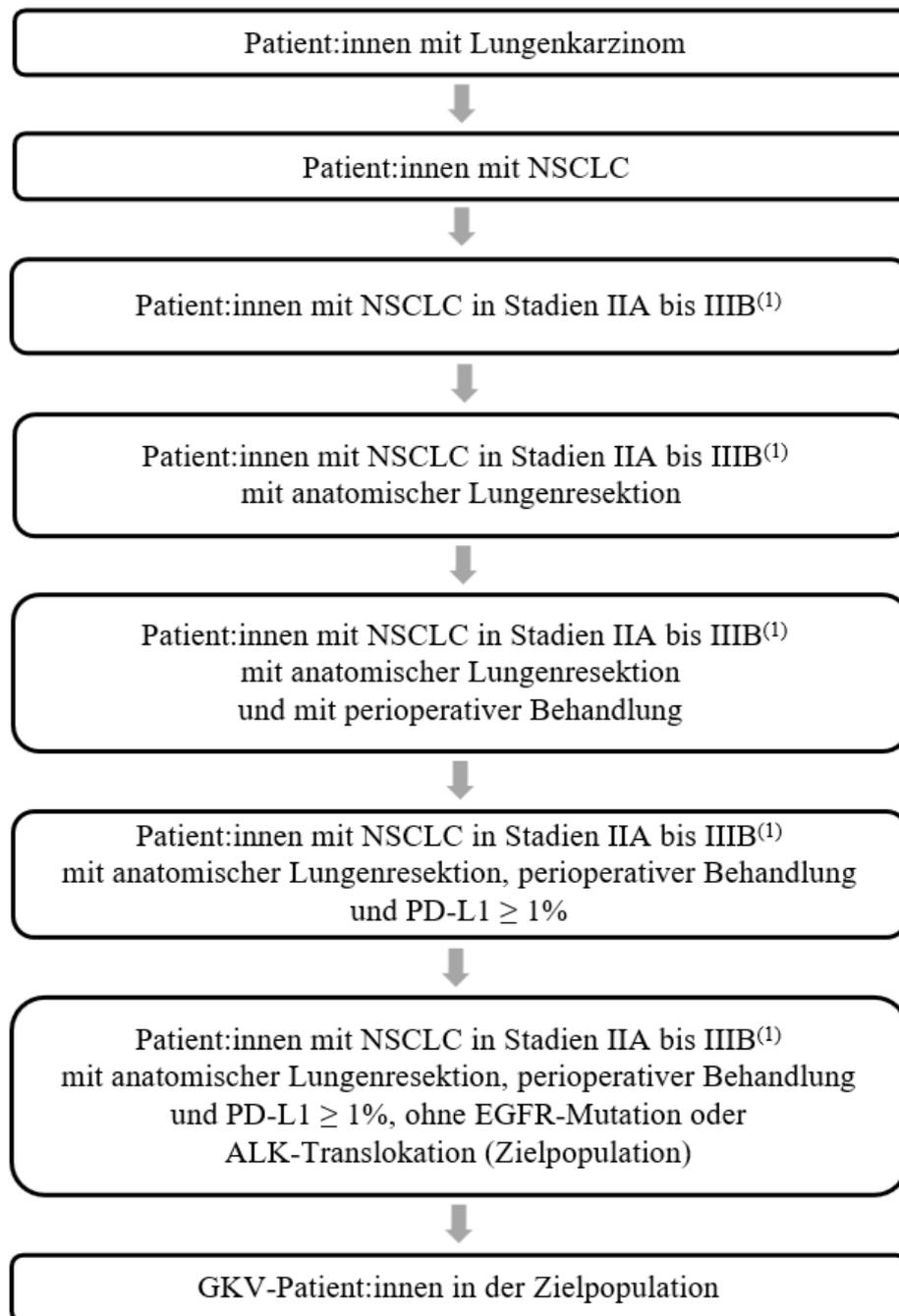


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

(1) Stadien gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC.

Quelle: Eigene Darstellung

### Patient:innen mit Lungenkarzinom

Für die Anzahl der Patient:innen mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz des betrachteten Jahres verwendet. Die Grundlage dieser Herangehensweise liegt in der Annahme, dass prävalente Patient:innen der Vorjahre bereits eine Therapie erhalten haben und somit für die perioperative Therapie nicht mehr in Frage kommen [34–39]. Für die Anzahl der Patient:innen mit

Lungenkarzinom wird somit die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz von 57.791 Patient:innen für das Jahr 2025 als Ausgangswert für die Berechnung herangezogen.

**Patient:innen mit NSCLC**

Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC an Patient:innen mit Lungenkarzinom wird einem Bericht des IQWiG zur Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation entnommen [40]. Die Spanne von 73,6 % bis 83,6 % wurde bereits vom G-BA bei der aktuellen frühen Nutzenbewertung von Tepotinib zu Grunde gelegt [41] und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

**Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC**

Der Anteil der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC an den Patient:innen mit NSCLC lässt sich der Kennzahlenauswertung 2024 im Jahresbericht der 76 zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG entnehmen [42]. Neben Gesamtzahl und Verteilung der Primärfälle nach Stadium findet sich in dem Jahresbericht auch der jeweilige Anteil operativer Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion (siehe Tabelle 3-14). Die Angaben zu den Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC werden für die weiteren Berechnungen herangezogen.

**Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion**

Der jeweilige Anteil operativer Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion in den Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC in Tabelle 3-14 wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-14: Verteilung der Stadien und der jeweiligen Resektionshäufigkeit bei Patient:innen mit NSCLC gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC (Deutschland)

| Stadium gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC | Primärfälle |                  | Operative Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion |                    |
|--|-------------|------------------|--|--------------------|
|  | Anzahl      | Anteil an Gesamt | Anzahl   | Anteil pro Stadium |
| IA   | 3.865       | 14,65 %          | 2.577  | 66,68 %            |
| IB   | 1.424       | 5,40 %           | 1.042  | 73,17 %            |
| <b>IIA</b>   | 478         | <b>1,81 %</b>    | 321  | <b>67,15 %</b>     |
| <b>IIB</b>   | 1.802       | <b>6,83 %</b>    | 1.264  | <b>70,14 %</b>     |
| <b>IIIA</b>  | 2.906       | <b>11,02 %</b>   | 1.355  | <b>46,63 %</b>     |
| <b>IIIB</b>  | 2.252       | <b>8,54 %</b>    | 435  | <b>19,32 %</b>     |
| IIIC   | 1.012       | 3,84 %           | 25   | 2,47 %             |
| IVA  | 4.937       | 18,71 %          | 325  | 6,58 %             |
| IVB  | 7.705       | 29,21 %          | 88   | 1,14 %             |
| Gesamt (IA – IVB)  | 26.381      | 100,00 %         | 7.432  | 28,17 %            |

AJCC = American Joint Committee on Cancer; UICC = Union Internationale Contre le Cancer

Quelle: Modifiziert nach [42]

### **Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung**

Der jeweilige Anteil der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion, für die eine perioperative Behandlung geplant war bzw. die diese erhalten haben, wird mittels einer Analyse der deutschlandweiten prospektiven Registerstudie Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) für den Zeitraum vom 01.08.2018 bis 30.06.2024 [43] sowie einer retrospektiven Datenbankanalyse aus den USA für den Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2018 [44] bestimmt. Die USA haben eine vergleichbare gesundheitliche Versorgung wie in Deutschland. Die jeweilige Spanne in Form von Minimum und Maximum in den Stadien IIA bis IIIB findet sich in Tabelle 3-15 und wird für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-15: Anteil der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung

| Stadium gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC | Ausprägung Minimum<br>Registeranalyse (D, 2018-2024) [43] |   | Ausprägung Maximum<br>Datenbankanalyse (USA, 2013-2018) [44] |   |
|--|---|---|--|---|
|  | Anzahl der Patient:innen <sup>(1)</sup>                   | Anteil mit perioperativer Behandlung <sup>(2)</sup> | Anzahl der Patient:innen <sup>(3)</sup>                      | Anteil mit perioperativer Behandlung <sup>(4)</sup> |
| IIA  | 65  | 0,00 %  | 129  | 3,88 %  |
| IIB  | 291   | 1,72 %  | 109  | 5,50 %  |
| IIIA   | 397   | 3,27 %  | 273  | 24,91 %   |
| IIIB   | 187   | 5,35 %  | N.A.   | 24,91 % <sup>(5)</sup>                              |

AJCC = American Joint Committee on Cancer; D = Deutschland; N.A. = Nicht anwendbar; UICC = Union Internationale Contre le Cancer; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

(1) Patient:innen mit ursprünglich geplanter anatomischer Lungenresektion (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC).

(2) Patient:innen mit ursprünglich geplanter anatomischer Lungenresektion und geplanter perioperativer Behandlung (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC).

(3) Patient:innen mit anatomischer Lungenresektion (gemäß der 7./8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC).

(4) Patient:innen mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung (gemäß der 7./8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC).

(5) Unter der konservativen Annahme, dass der Anteil in Stadium IIIB gleich hoch wie in Stadium IIIA ist.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [43, 44]

Nicht alle Patient:innen mit resezierbaren Tumoren kommen basierend auf ihren Charakteristika für eine perioperative bzw. neoadjuvante Therapie in Frage. Dies lässt sich durch zwei Auswertungen von Versorgungsdaten belegen. Diese beiden Auswertungen fließen nicht in die Berechnung ein, sondern untermauern die Argumentation.

Zum einen wurden in einer Nachauswertung des CRISP-Registers die Charakteristika von Patient:innen mit resezierbarem NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC verglichen zwischen Patientengruppen mit einer perioperativen und/oder neoadjuvanten Behandlung (getrennt bzw. gemeinsam betrachtet) und Patientengruppen mit einer alleinigen Operation bzw. mit adjuvanter Behandlung nach einer Operation [45]. Da eine perioperative oder neoadjuvante Behandlung im Stadium IIA nicht durchgeführt worden war, wurden für den Vergleich die Stadien IIB bis IIIB betrachtet. Ein p-Wert < 0,05 und/oder eine standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference, SMD) > 0,25 zeigten einen relevanten Unterschied an. Insbesondere in den wichtigen Charakteristika ECOG Performance Status, N-Klassifikation der Lymphknoten, jegliche Komorbiditäten und Komorbiditäten gemäß dem Charlson Comorbidity Index (CCI) gab es in den meisten bis allen Vergleichen relevante Unterschiede zwischen Patientengruppen mit einer perioperativen und/oder neoadjuvanten Behandlung und Patientengruppen mit einer alleinigen

Operation bzw. mit adjuvanter Behandlung nach einer Operation. Dies ist auch medizinisch plausibel. Patient:innen mit ausgedehnteren Lymphknotenmetastasen (v.a. N2) werden bevorzugt perioperativ oder neoadjuvant behandelt zur Reduktion der Tumorgroße vor der Operation. Dagegen erhalten schwerer kranke Patient:innen hinsichtlich des ECOG Performance Status oder der Komorbiditäten bevorzugt eine alleinige Operation bzw. eine adjuvante Behandlung, da ihnen vor der Operation nicht noch eine neoadjuvante (Immun-)Chemotherapie zugemutet wird (siehe Tabelle 3-16).

Zum anderen wurde Oncology Dynamics ausgewertet. Oncology Dynamics ist eine Querschnittserhebung, bei der Daten auf Patientenebene von einer repräsentativen Gruppe von Ärzt:innen erhoben werden. Für den Zeitraum 3. Quartal/2023 bis 4. Quartal/2024 liegen Daten von 229 deutschen Patient:innen mit (potenziell) resezierbarem NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC vor. Von diesen Patient:innen erhielten 208 Patient:innen (91 %) keine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab. Diese 208 Patient:innen wurden bezüglich möglicher Charakteristika für die Nicht-Eignung für eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab geprüft. Bei 183 Patient:innen lag mindestens ein Charakteristikum vor. Die häufigsten Charakteristika waren eine schlechte Lungenfunktion (chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD] als Proxy; bei 75 % der 183 Patient:innen (n = 138)) und ein ECOG Performance Status  $\geq 2$  (bei 60 % der 183 Patient:innen; n = 109) [46].

Zudem können Patient:innen mit resezierbaren Tumoren eine perioperative bzw. neoadjuvante Therapie auch ablehnen. Dieses wird durch den DKG-Jahresbericht 2024 untermauert. Dort heißt es zum Qualitätsindikator „Adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie“: „Darüber hinaus haben die Zentren auf die Ablehnung einer adjuvanten Therapie seitens der Pat. verwiesen.“ [42].

Zusammengefasst ist die Verwendung eines bestimmten Anteils für die perioperative Behandlung sachgerecht, da nicht alle Patient:innen mit resezierbaren Tumoren basierend auf ihren Charakteristika für eine perioperative bzw. neoadjuvante Therapie in Frage kommen.

Tabelle 3-16: Vergleich der Charakteristika zwischen Patientengruppen mit einer perioperativen und/oder neoadjuvanten Behandlung und Patientengruppen mit einer alleinigen Operation bzw. mit adjuvanter Behandlung nach einer Operation

| Charakteristikum <sup>(1)</sup>         | p                    | pn+                   | pn                   | n+                    | n                    | o             | a+             | a              |
|---|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------|----------------|----------------|
| N                                       | 23                   | 177                   | 127                  | 154                   | 104                  | 105           | 587            | 551            |
| <b>ECOG Performance Status</b>          |                      |                       |                      |                       |                      |               |                |                |
| 0                                       | <b>13</b><br>(56,5%) | <b>111</b><br>(62,7%) | <b>80</b><br>(63,0%) | <b>98</b><br>(63,6%)  | <b>67</b><br>(64,4%) | 48<br>(45,7%) | 321<br>(54,7%) | 301<br>(54,6%) |
| 1                                       | 7<br>(30,4%)         | 55<br>(31,1%)         | 36<br>(28,3%)        | 48<br>(31,2%)         | 29<br>(27,9%)        | 43<br>(41,0%) | 214<br>(36,5%) | 201<br>(36,5%) |
| ≥ 2                                     | 0<br>(0,0%)          | 1<br>(0,6%)           | 1<br>(0,8%)          | 1<br>(0,6%)           | 1<br>(1,0%)          | 5<br>(4,8%)   | 17<br>(2,9%)   | 17<br>(3,1%)   |
| Unbekannt                               | 3<br>(13,0%)         | 10<br>(5,6%)          | 10<br>(7,9%)         | 7<br>(4,5%)           | 7<br>(6,7%)          | 9<br>(8,6%)   | 35<br>(6,0%)   | 32<br>(5,8%)   |
| <b>N-Klassifikation der Lymphknoten</b> |                      |                       |                      |                       |                      |               |                |                |
| N0                                      | 2<br>(8,7%)          | 30<br>(16,9%)         | 17<br>(13,4%)        | 28<br>(18,2%)         | 15<br>(14,4%)        | 37<br>(35,2%) | 181<br>(30,8%) | 172<br>(31,2%) |
| N1                                      | 1<br>(4,3%)          | 21<br>(11,9%)         | 16<br>(12,6%)        | 20<br>(13,0%)         | 15<br>(14,4%)        | 38<br>(36,2%) | 242<br>(41,2%) | 228<br>(41,4%) |
| N2                                      | <b>19</b><br>(82,6%) | <b>124</b><br>(70,1%) | <b>93</b><br>(73,2%) | <b>105</b><br>(68,2%) | <b>74</b><br>(71,2%) | 28<br>(26,7%) | 162<br>(27,6%) | 149<br>(27,0%) |
| N3                                      | 1<br>(4,3%)          | 2<br>(1,1%)           | 1<br>(0,8%)          | 1<br>(0,6%)           |                      | 2<br>(1,9%)   | 2<br>(0,3%)    | 2<br>(0,4%)    |
| <b>Jegliche Komorbiditäten</b>          |                      |                       |                      |                       |                      |               |                |                |
| Ja                                      | <b>14</b><br>(60,9%) | <b>120</b><br>(67,8%) | <b>79</b><br>(62,2%) | <b>106</b><br>(68,8%) | <b>65</b><br>(62,5%) | 92<br>(87,6%) | 448<br>(76,3%) | 421<br>(76,4%) |
| Nein                                    | 9<br>(39,1%)         | 57<br>(32,2%)         | 48<br>(37,8%)        | 48<br>(31,2%)         | 39<br>(37,5%)        | 13<br>(12,4%) | 139<br>(23,7%) | 130<br>(23,6%) |
| <b>Komorbiditäten gemäß CCI [0-24]</b>  |                      |                       |                      |                       |                      |               |                |                |
| 0                                       | <b>16</b><br>(69,6%) | <b>113</b><br>(63,8%) | <b>82</b><br>(64,6%) | <b>97</b><br>(63,0%)  | <b>66</b><br>(63,5%) | 37<br>(35,2%) | 295<br>(50,3%) | 275<br>(49,9%) |
| 1                                       | 5<br>(21,7%)         | 47<br>(26,6%)         | 32<br>(25,2%)        | 42<br>(27,3%)         | 27<br>(26,0%)        | 40<br>(38,1%) | 178<br>(30,3%) | 170<br>(30,9%) |
| 2                                       | 0<br>(0,0%)          | 12<br>(6,8%)          | 8<br>(6,3%)          | 12<br>(7,8%)          | 8<br>(7,7%)          | 15<br>(14,3%) | 64<br>(10,9%)  | 58<br>(10,5%)  |
| 3                                       | 2<br>(8,7%)          | 2<br>(1,1%)           | 2<br>(1,6%)          | 0<br>(0,0%)           | 0<br>(0,0%)          | 8<br>(7,6%)   | 33<br>(5,6%)   | 32<br>(5,8%)   |
| 4                                       | 0<br>(0,0%)          | 2<br>(1,1%)           | 2<br>(1,6%)          | 2<br>(1,3%)           | 2<br>(1,9%)          | 3<br>(2,9%)   | 4<br>(0,7%)    | 3<br>(0,5%)    |
| ≥ 5                                     | 0<br>(0,0%)          | 1<br>(0,6%)           | 1<br>(0,8%)          | 1<br>(0,6%)           | 1<br>(1,0%)          | 2<br>(1,9%)   | 13<br>(2,2%)   | 13<br>(2,4%)   |

| Charakteristikum <sup>(1)</sup>  | p | pn+ | pn | n+ | n | o | a+ | a |
|--|---|-----|----|----|---|---|----|---|
| <p>a = Patient:innen mit adjuvanter CTx; a+ = Patient:innen mit adjuvanter CTx oder Chemoradiotherapie; CCI = Charlson Comorbidity Index; CTx = Chemotherapie und andere systemische Therapien; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = Patient:innen mit neoadjuvanter CTx; n+ = Patient:innen mit neoadjuvanter CTx oder Chemoradiotherapie; o = Patient:innen mit einer alleinigen Operation; p = Patient:innen mit einer perioperativen CTx; pn = Patient:innen mit einer perioperativen CTx + Patient:innen mit neoadjuvanter CTx; pn+ = Patient:innen mit einer perioperativen CTx + Patient:innen mit neoadjuvanter CTx oder Chemoradiotherapie</p> <p>(1) <b>Deutliche Unterschiede</b> zwischen Patientengruppen mit einer perioperativen und/oder neoadjuvanter Behandlung (getrennt bzw. gemeinsam betrachtet: p, pn+, pn, n+, n) und Patientengruppen mit einer alleinigen Operation (o) bzw. mit adjuvanter Behandlung nach einer Operation (a, a+) sind fett markiert.<br/>Ein höherer ECOG Performance Status, mehr Komorbiditäten bzw. ein höherer Wert beim CCI zeigen eine schwerere Erkrankung an.</p> |   |     |    |    |   |   |    |   |

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der CRISP-Nachauswertung [45]

### **Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und mit PD-L1 $\geq$ 1 %**

Für die Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq$  1 % an den Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung wurde die Zulassungsstudie CA209-77T des pharmazeutischen Unternehmers (pU) [30] aufgrund des expliziten Verweises des vorliegenden Anwendungsgebiets auf die Auswahlkriterien in Abschnitt 5.1 der Fachinformation herangezogen [1]. Von den insgesamt 442 randomisierten Patient:innen mit quantifizierbarer Tumorzell-PD-L1-Expression zu Studienbeginn wiesen 256 Patient:innen eine Tumorzell-PD-L1-Expression von  $\geq$  1 % auf [30]. Das entspricht einem Anteil von 57,9 %, der für die weiteren Berechnungen herangezogen wird (siehe Tabelle 3-17). Dieser Anteil liegt zwischen den Anteilen von 54,6 % bzw. 63,7 % für die Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von  $\geq$  1 % aus den Studien CA209-816 (Patient:innen mit NSCLC in Stadien IB bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion und neoadjuvanter Behandlung) bzw. KEYNOTE-671 (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung) [47, 48]. Die für die Studie CA209-816 relevanten Stadien II bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC. 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 gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC in die Stadien IB bzw. gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC herabgestuft. Diese Merkmale treten jedoch sehr selten auf ( $<$  0,5 %) [49]. Zudem hatten in der Studie CA209-816 nur 5 % der Patient:innen das Stadium IB gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC [22].

**Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und PD-L1  $\geq$  1%, ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (Zielpopulation)**

Die S3-Leitlinie empfiehlt die perioperative Immunchemotherapie explizit nur bei Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation [2]. Daher werden Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Zur Berechnung des Anteils der Patient:innen mit EGFR-Mutation wurde eine Spanne von 10,3 % bis 14,2 % zugrunde gelegt, für den Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation wurde eine Spanne von 2 % bis 5,1 % herangezogen. Diese Anteile der Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei NSCLC in den frühen Stadien wurden bereits vom G-BA bei der aktuellen frühen Nutzenbewertung von Atezolizumab zur adjuvanten Therapie des NSCLC zu Grunde gelegt [39] und werden für die weiteren Berechnungen herangezogen.

**GKV-Patient:innen in der Zielpopulation**

Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,8 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 74.412.613 GKV-Versicherten im September 2024 laut Übersicht vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [50] und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2024 (84.746.132) auf Basis des Zensus 2011 von Destatis [51].

**Ableitung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation wurde ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit Lungenkarzinom und den ermittelten Anteilen für die einzelnen Schritte ermittelt (siehe Tabelle 3-17). Die GKV-Zielpopulation für Nivo+Chemo/Nivo wurde auf 64 bis 397 Patient:innen geschätzt.

Tabelle 3-17: Ableitung der Zielpopulation

| Nr. | Population <sup>(1)</sup>  | Anzahl der Patient:innen Min. | Anzahl der Patient:innen Max. | Anteil Min. | Anteil Max. | Anteil von Nr. |
|-----|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| 1   | Patient:innen mit Lungenkarzinom   | 57.791                        | 57.791                        |             |             | N.A.           |
| 2   | Patient:innen mit NSCLC  | 42.534                        | 48.313                        | 73,6%       | 83,6%       | 1              |
| 3   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIA                                   | 771                           | 875                           | 1,81%       | 1,81%       | 2              |
| 4   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIB                                   | 2.905                         | 3.300                         | 6,83%       | 6,83%       | 2              |
| 5   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIA                                  | 4.685                         | 5.322                         | 11,02%      | 11,02%      | 2              |
| 6   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIB                                  | 3.631                         | 4.124                         | 8,54%       | 8,54%       | 2              |
| 7   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIA mit anatomischer Lungenresektion  | 518                           | 588                           | 67,15%      | 67,15%      | 3              |
| 8   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIB mit anatomischer Lungenresektion  | 2.038                         | 2.315                         | 70,14%      | 70,14%      | 4              |
| 9   | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIA mit anatomischer Lungenresektion | 2.185                         | 2.482                         | 46,63%      | 46,63%      | 5              |
| 10  | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIB mit anatomischer Lungenresektion | 701                           | 797                           | 19,32%      | 19,32%      | 6              |

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

| Nr.       | Population <sup>(1)</sup>   | Anzahl der Patient:innen Min. | Anzahl der Patient:innen Max. | Anteil Min.  | Anteil Max.  | Anteil von Nr.        |
|-----------|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|-----------------------|
| 11        | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIA mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung   | 0                             | 23                            | 0,00%        | 3,88%        | 7                     |
| 12        | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIB mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung   | 35                            | 127                           | 1,72%        | 5,50%        | 8                     |
| 13        | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIA mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung  | 72                            | 618                           | 3,27%        | 24,91%       | 9                     |
| 14        | Patient:innen mit NSCLC in Stadium IIIB mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung  | 38                            | 198                           | 5,35%        | 24,91%       | 10                    |
| 15        | Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB mit anatomischer Lungenresektion und perioperativer Behandlung  | 144                           | 967                           |              |              | Summe 11, 12, 13, 14  |
| 16        | Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und PD-L1 $\geq$ 1%   | 83                            | 560                           | 57,9%        | 57,9%        | 15                    |
| 17        | Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und PD-L1 $\geq$ 1%, mit EGFR-Mutation  | 9                             | 80                            | 10,3%        | 14,2%        | 16                    |
| 18        | Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und PD-L1 $\geq$ 1%, mit ALK-Translokation                                      | 2                             | 29                            | 2,0%         | 5,1%         | 16                    |
| 19        | Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB mit anatomischer Lungenresektion, perioperativer Behandlung und PD-L1 $\geq$ 1%, ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (Zielpopulation) | 73                            | 452                           |              |              | 16 minus (17 plus 18) |
| <b>20</b> | <b>GKV-Patient:innen in der Zielpopulation</b>  | <b>64</b>                     | <b>397</b>                    | <b>87,8%</b> | <b>87,8%</b> | <b>19</b>             |

AJCC = American Joint Committee on Cancer; ALK = Anaplastische Lymphomkinase; EGFR = Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; UICC = Union Internationale Contre le Cancer

(1) Stadien gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC.

Quelle: Eigene Berechnung auf Basis von [30, 39, 41–44, 50, 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 Patient:innen mit Lungenkarzinom [42]. So bezieht sich dieser Bericht auf Patient:innen mit Lungenkarzinom allgemein und nicht speziell auf Patient:innen mit NSCLC. Es wurde daher die Annahme getroffen, dass die Stadienverteilung und jeweilige Resektionshäufigkeit vergleichbar ist bei Patient:innen mit NSCLC und Patient:innen mit Lungenkarzinom allgemein.

Für die Ermittlung des Anteils der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung wurde auf zwei Quellen zurückgegriffen. In der deutschlandweiten prospektiven Registerstudie CRISP erfolgt das Staging gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC [43]. In der retrospektiven Datenbankanalyse aus den USA erfolgte bei rund 85 % der Patient:innen das Staging gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC (Januar 2013 bis Dezember 2016) und bei rund 15 % der Patient:innen gemäß der 8. Auflage (Januar 2017 bis Dezember 2018) [44]. Die Stadien IIA bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC entsprechen weitestgehend den Stadien IIA bis IIIB/N2 gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC. 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 gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC in die Stadien IB bzw. IIA gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC herabgestuft. Diese Merkmale treten jedoch sehr selten auf (< 0,5 %) [49]. Daher wird es als sachgerecht erachtet, beide Quellen für die Ermittlung der Spannbreite des Anteils der Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB (gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC) mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung heranzuziehen und den Anteil für Stadium IIIA aus der Datenbankanalyse aus den USA auf Stadium IIIB zu übertragen (siehe Tabelle 3-15). Darüber hinaus bildet die relativ große Spannbreite die Unsicherheit bei diesem Schritt gut ab.

Die Auswirkung der oben beschriebenen Annahmen lässt sich jedoch nicht quantifizieren. Somit können die jeweiligen Spannen der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation und damit auch der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-17 sowohl unter- als auch überschätzt sein.

### **Einordnung der geschätzten Zahlen der GKV-Patient:innen**

Für ein ähnliches Anwendungsgebiet (neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko; nachfolgend neoadjuvantes Anwendungsgebiet) liegt ein früherer Beschluss zu Nivolumab vor. In dem Beschluss zu Nivolumab vom 01. Februar 2024 findet sich eine gerundete Angabe von 110 bis 990 GKV-Patient:innen [33, 52].

Die Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht derjenigen im neoadjuvanten Anwendungsgebiet. Damit ist eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen über mehrere Beschlüsse über die Nutzenbewertung hinweg gewährleistet.

Die geschätzten Patientenzahlen für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet „perioperative Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko“ von 64 bis 397 GKV-Patient:innen (Tabelle 3-13, Tabelle 3-17) unterscheiden sich jedoch von denjenigen im neoadjuvanten Anwendungsgebiet insbesondere aus folgenden Gründen:

- So basiert die Stadieneinteilung in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC anstatt der 7. Auflage.
- Entsprechend dem Anwendungsgebiet beziehen sich die Anteile auf die perioperative und nicht die neoadjuvante Behandlung
- Alle Quellen wurden aktualisiert.

Die Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht weitestgehend auch derjenigen im Dossier von Pembro+Chemo/Pembro zur perioperativen Behandlung [53]. Im Beschluss zu diesem Verfahren wurde angenommen, dass alle Patient:innen mit resezierbaren Tumoren für eine perioperative Behandlung in Frage kommen [54]. Dies ist aus Sicht von BMS nicht sachgerecht: Basierend auf ihren Charakteristika kommt nur ein bestimmter Anteil der Patient:innen für eine perioperative Therapie in Frage (Details siehe Unterabschnitt „Patient:innen mit NSCLC in Stadien IIA bis IIIB gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC mit anatomischer Lungenresektion und mit perioperativer Behandlung“ oben).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der jeweiligen Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre**

Die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz jeweils für die Jahre 2025 bis 2030 erfolgt in zwei Schritten. Zuerst werden die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten jeweils pro 100.000 Einwohner:innen für diesen Zeitraum geschätzt. Dann werden diese Raten mit der vom Statistischen Bundesamt (Destatis) vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert.

Für Männer und Frauen wurden die rohen Inzidenzraten für die Jahre 2013 bis 2022 mittels linearer Regressionsgleichungen auf die Jahre 2025 bis 2030 extrapoliert. Für die Ermittlung der Regressionsgleichungen wurden jeweils die Daten des ZfKD ab dem Jahr 2013 [31]

verwendet. Bei den Frauen stieg die rohe Inzidenzrate von 48,3 im Jahr 2013 auf 55,7 im Jahr 2022; bei den Männern fiel die rohe Inzidenzrate von 92,2 im Jahr 2013 auf 79,7 im Jahr 2022 [31]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichungen, wobei  $y$  die rohe Inzidenzrate und  $x$  das Jahr bezeichnet:

$$\begin{array}{ll} \text{Rohe Inzidenzrate für Frauen:} & \mathbf{y = 0,9103x - 1782,9;} \\ & (R^2 = 0,8554) \end{array}$$

$$\begin{array}{ll} \text{Rohe Inzidenzrate für Männer:} & \mathbf{y = -1,2267x + 2563,2;} \\ & (R^2 = 0,8549) \end{array}$$

Beide Regressionen weisen ein gutes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) auf; denn es werden jeweils knapp über 85 % der Streuung in den Daten durch die lineare Regression erklärt.

Für Männer wird eine konstante rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für die Jahre 2025 bis 2030 angenommen. Die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für Männer lagen zwischen 129,4 im Jahr 2013 und 131,7 im Jahr 2019 [31]. Der Mittelwert der rohen 5-Jahres-Prävalenzraten der Jahre 2013 bis 2019 von 131,4 wird vereinfachend für die Berechnung für die nächsten Jahre als konstant angenommen. Für die als konstant angenommene rohe 5-Jahres-Prävalenzrate kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Rate geringfügig ansteigt oder zurückgeht. Für Frauen wurden die rohen 5-Jahres-Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2019 mittels linearer Regressionsgleichung auf die Jahre 2025 bis 2030 extrapoliert. So stieg die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate bei den Frauen von 74,3 im Jahr 2013 auf 93,6 im Jahr 2019 [31]. Die lineare Regression über die rohen Raten pro Jahr für die genannten Jahre ergab folgende Gleichung, wobei  $y$  die rohe 5-Jahres-Prävalenzrate und  $x$  das Jahr bezeichnet:

$$\begin{array}{ll} \text{Rohe 5-Jahres-Prävalenzrate für Frauen:} & \mathbf{y = 3,3643x - 6697,2;} \\ & (R^2 = 0,9777) \end{array}$$

Die Regression weist ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) auf, da über 97 % der Streuung in den Daten durch die lineare Regression erklärt werden.

Auf Basis der oben genannten Gleichungen werden die in Tabelle 3-18 aufgeführten rohen Raten für Männer und Frauen ermittelt. Die 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 2025 bis 2030 wurden die geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der von Destatis vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wurde die Variante „moderater Wanderungssaldo“ der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 von Destatis verwendet [55]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2025 bis 2030

| Jahr   | 2025    | 2026    | 2027    | 2028    | 2029    | 2030    |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner:innen</b>           |         |         |         |         |         |         |
| Weiblich   | 60,5    | 61,4    | 62,3    | 63,2    | 64,1    | 65,0    |
| Männlich   | 79,1    | 77,9    | 76,7    | 75,5    | 74,2    | 73,0    |
| <b>Inzidenz, Fallzahlen</b>                                      |         |         |         |         |         |         |
| Weiblich   | 25.412  | 25.764  | 26.108  | 26.447  | 26.780  | 27.107  |
| Männlich   | 32.379  | 31.840  | 31.295  | 30.744  | 30.189  | 29.631  |
| Gesamt   | 57.791  | 57.603  | 57.403  | 57.191  | 56.969  | 56.738  |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner:innen</b> |         |         |         |         |         |         |
| Weiblich   | 115,5   | 118,9   | 122,2   | 125,6   | 129,0   | 132,3   |
| Männlich   | 131,4   | 131,4   | 131,4   | 131,4   | 131,4   | 131,4   |
| <b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>                            |         |         |         |         |         |         |
| Weiblich   | 48.552  | 49.905  | 51.244  | 52.569  | 53.880  | 55.177  |
| Männlich   | 53.765  | 53.703  | 53.627  | 53.541  | 53.444  | 53.337  |
| Gesamt   | 102.317 | 103.608 | 104.871 | 106.110 | 107.323 | 108.514 |

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf [31, 55]

### **Fazit**

Basierend auf den dargestellten Annahmen sinkt die Inzidenz in 5 Jahren geringfügig um 1,8 % (von 57.791 im Jahr 2025 auf 56.738 im Jahr 2030) (s. Tabelle 3-18). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt in 5 Jahren geringfügig um 6,1 % (von 102.317 im Jahr 2025 auf 108.514 im Jahr 2030) (s. Tabelle 3-18).

Für die übrigen Anteile der Patient:innen für jeden Schritt der Ableitung der jeweiligen Zielpopulation können keine begründeten Annahmen zur zeitlichen Entwicklung getroffen werden.

In der Gesamtschau sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patient:innen in der jeweiligen Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)   | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens   | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|
| Nivo+Chemo/Nivo  | Erwachsene mit hohem<br>Rezidivrisiko in perioperativer<br>Behandlung des resezierbaren<br>NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-<br>Expression $\geq 1$ % | Zusatznutzen<br>nicht belegt. | 64 – 397                              |
| NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |  |                               |                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich mit der zVT vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt (s. Modul 4).

### 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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](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](http://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 zu NSCLC recherchiert. Dabei wurde primär die nationale S3-Leitlinie 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 frühe 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](http://www.pubmed.gov)). I.d.R. wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen.

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patient:innen wurden entsprechend der Vorgabe die Kennzahlen der GKV basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)) und Daten von Destatis ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) herangezogen.

### **Abschnitt 3.2.5**

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_4/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); Stand April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe; 2023. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile), aufgerufen am 05.05.2025.
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://digital.zlb.de/viewer/resolver?urn=urn:nbn:de:kobv:109-1-7966505>, aufgerufen am 05.05.2025.
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](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
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. Lungenkrebscreening 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\\_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct\\_abschlussbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf), aufgerufen am 05.05.2025.

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. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Bundesweite\\_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/7\\_BOQK\\_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPiInkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/7_BOQK_2018/thumbID.php?id=X%2FA%2FqwAMDuIwUz6Ba8UO9Fj2OccENwu4YVEz226SDvFeqmySUzcEvmYOPiInkw6nVKQ8k1I3D7phVDqLYpALq1fyMpIFbQjpNFo8tmDACqtA4CqLBAUN6Q%3D%3D), aufgerufen am 05.05.2025.
17. 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.
18. 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.
  19. Lang SM, Rachow T. Molekulare therapeutische Stratifizierung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Wien klin Mag* 2020; 23(6):288–96. doi: 10.1007/s00740-020-00371-z.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-084, Nivolumab zur Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs 29. Mai 2024; Niederschrift vom 29. Juli 2024; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2024-B-084-Nivolumab, Stand: Mai 2024; 2024.
  21. 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. *J Thorac Oncol* 2006; 1(7):611–21.
  22. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 W. Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. Stand: 21.07.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6893/2023\\_07\\_21\\_Modul4W\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6893/2023_07_21_Modul4W_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
  23. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40(12):1356–84. doi: 10.1200/JCO.21.02528.
  24. Singh N, Daly ME, Ismaila N. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2023; 41(27):4430–2. doi: 10.1200/JCO.23.01261.
  25. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.

26. 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. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
27. 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.
28. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science (New York, N.Y.)* 2020; 367(6477). doi: 10.1126/science.aax0182.
29. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer research* 2017; 77(7):1548–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1536.
30. Bristol Myers Squibb. Primary Clinical Study Report for Study CA20977T. A phase 3, randomized, double-blind study of neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab versus neoadjuvant chemotherapy plus placebo, followed by surgical resection and adjuvant treatment with nivolumab or placebo for participants with resectable Stage II-IIIB Non-small Cell Lung Cancer. Report Date: 10.11.2023; 2023.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz und Inzidenz, Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Deutschland 2011-2022. Datenstand: 05.09.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>, aufgerufen am 03.03.2025.
32. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Anzahl Patient:innen in der Zielpopulation; data on file; 2025.
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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ , neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-966\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
34. 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 3. August 2017; 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.

35. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
36. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
37. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
38. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
39. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf), aufgerufen am 30.04.2025.
40. 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](https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
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 SGB V Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten) vom 1. September 2022; 2022. Verfügbar unter:

- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01\\_AM-RL-XII\\_Tepotinib\\_D-781\\_TrG.pdf](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.
42. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022. Stand 24.05.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
  43. AIO Studien gGmbH. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim report 6 - 2024. Database cut: 30.06.2024. Data on file; 2024.
  44. Shah A, Apple J, Belli AJ, Barcellos A, Hansen E, Fernandes LL et al. Real-world study of disease-free survival & patient characteristics associated with disease-free survival in early-stage non-small cell lung cancer: A retrospective observational study. *Cancer Treat Res Commun* 2023; 36:100742. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100742.
  45. AIO Studien gGmbH. CRISP-Sonderauswertung: Charakteristika der Patienten nach Therapiestrategien bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIA-IIIB. Data on file; 2025.
  46. Bristol Myers Squibb. Oncology Dynamics Cross-Sectional Survey. CM816 Patient Counts and Attrition - Report for description of counts and attrition of operable or potentially operable patients with stage IIA-IIIB NSCLC in Germany. Data on file; 2025.
  47. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) vom 17. Oktober 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1059\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
  48. Bristol Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3 W. Neoadjuvante Behandlung des resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1- Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko. Stand: 21.07.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023\\_07\\_21\\_Modul3W\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6891/2023_07_21_Modul3W_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 13.05.2025.
  49. 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.
  50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. Stand: 30. Dezember 2024; 2024. Verfügbar unter:

- [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
51. Destatis. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20.12.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit-2024.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
  52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-966\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_BAnz.pdf), aufgerufen am 13.05.2025.
  53. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 A. Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Stand: 19.04.2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7665/2024\\_04\\_19\\_Modul\\_3A\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7665/2024_04_19_Modul_3A_Pembrolizumab.pdf), aufgerufen am 13.05.2025.
  54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) vom 17. Oktober 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1059\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_BAnz.pdf), aufgerufen am 13.05.2025.
  55. 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/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219005.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile&v=7](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219005.xlsx?__blob=publicationFile&v=7), aufgerufen am 05.05.2025.

### 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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-20: 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 (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|---|---|--|--|---|--|
| <b>zu bewertende Therapie: perioperative Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo<sup>(1)</sup></b>             |   |  |  |   |  |
| <i>I. Behandlungsjahr:</i>  |   |  |  |   |  |
| Nivolumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | <i>neoadjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral | 4,0  | 1   | 4,0  |
|   |   | <i>adjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 4 Wochen 1 x 480 mg parenteral    | 10,0   | 1   | 10,0   |
| <i>Gesamttherapie:</i>  |   |  |  |   |  |
| Nivolumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | <i>neoadjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 360 mg parenteral | 4,0  | 1   | 4,0  |
|   |   | <i>adjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 4 Wochen 1 x 480 mg parenteral    | 13,0   | 1   | 13,0   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: perioperative Behandlung mit Pembro+Chemo/Pembro<sup>(1)</sup></b> |   |  |  |   |  |
| <i>I. Behandlungsjahr/Gesamttherapie</i>  |   |  |  |   |  |
| Pembrolizumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | <i>neoadjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 200 mg parenteral | 4,0  | 1   | 4,0  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                 | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|---|--|--|---|--|
|  |   | <u>oder</u><br>alle 6 Wochen 1 x 400 mg parenteral                               | 2,0  | 1   | 2,0  |
|  |   | <i>adjuvante Therapiephase:</i><br>Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1x 200 mg parenteral | 13,0   | 1   | 13,0   |
|  |   | <u>oder:</u><br>alle 6 Wochen 1x 400 mg parenteral                               | 7,0  | 1   | 7,0  |
| <b>zu bewertende Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapiephase (in Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab)<sup>(1)</sup></b> |   |  |  |   |  |
| Cisplatin  | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral                             | 4,0  | 1   | 4,0  |
| + Gemcitabin   |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 2 x 1.000 mg/qm KOF parenteral                          | 4,0  | 2   | 8,0  |
| + Docetaxel  |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 75 mg/qm KOF parenteral                             | 4,0  | 1   | 4,0  |
| + Pemetrexed <sup>(2)</sup>  |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 500 mg/qm KOF parenteral                            | 4,0  | 1   | 4,0  |
| Carboplatin  |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x AUC 5-6 (367,38–440,84 mg/qm KOF) parenteral        | 4,0  | 1   | 4,0  |
| + Paclitaxel   |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x 175–200 mg/qm KOF parenteral                        | 4,0  | 1   | 4,0  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|---|---|---|--|---|--|
| + Pemetrexed <sup>(2)</sup>   |   | Zyklen:<br>alle 3 Wochen 1 x<br>500 mg/qm KOF<br>parenteral | 4,0  | 1   | 4,0  |
| <p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>AUC = Fläche unter der Kurve (Area under the Curve); KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm;<br/>NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); qm = Quadratmeter</p> <p>(1) Die Darstellung der Chemotherapie erfolgt nur einmal, da sie in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt wird.</p> <p>(2) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie.</p> |   |   |  |   |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Vorgehensweise

Für die Kostendarstellung der perioperativen Therapie wird gemäß Spruchpraxis des G-BA die adjuvante Therapiephase direkt auf die neoadjuvante Therapiephase folgend dargestellt [1]. Nivo+Chemo/Nivo soll gemäß Fachinformation mit 4 Dosen Nivolumab von 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapiephase und anschließend mit 13 Dosen Nivolumab von 480 mg alle 4 Wochen als Monotherapie in der adjuvanten Therapiephase gegeben werden [2]. Die resultierende Gesamttherapiedauer überschreitet ein Jahr. Die Kosten der Therapie werden deshalb als Kosten im ersten Behandlungsjahr (10 adjuvante Dosen) und als Gesamttherapiekosten (alle 13 adjuvanten Dosen) dargestellt. Pembro+Chemo/Pembro wird laut Fachinformation in der neoadjuvanten Therapiephase entweder alle 3 Wochen à 200 mg für 4 Zyklen oder alle 6 Wochen à 400 mg für 2 Zyklen verabreicht. Daran anschließen sollte eine adjuvante Therapiephase mit Pembrolizumab als Monotherapie mit 13 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen [3, 4].

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet ist die Chemotherapie, die in der neoadjuvanten Therapiephase in Kombination mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab gegeben wird, weder für Nivolumab noch für Pembrolizumab auf bestimmte platinbasierte Kombinationen eingeschränkt [2, 3]. Daher wurde in den deutschen Leitlinien (S3-Leitlinie und DGHO-Leitlinie inklusive Therapieprotokolle bzw. die in den Leitlinien referenzierten Quellen) und der NCCN-Leitlinie nach platinbasierten Kombinationen gesucht, die neoadjuvant 4-mal alle 3 Wochen verabreicht werden. Es konnten keine platinbasierten Kombinationen identifiziert

werden, die über die Kombinationen aus den Zulassungsstudien CA209-77T und KEYNOTE-671 hinausgehen. Deshalb beschränkt sich die Darstellung der Chemotherapieregime auf die in den beiden Zulassungsstudien CA209-77T und KEYNOTE-671 verwendeten Therapieregime [5, 6]. Angaben zu diesen Therapieregimen finden sich auch im Abschnitt 5.1 der Fachinformationen von Nivolumab bzw. Pembrolizumab [2, 3]. Für Nivolumab und Pembrolizumab werden somit die identischen Chemotherapieregime herangezogen. Die Darstellung der Chemotherapieregime erfolgt dementsprechend in allen Kostentabellen außer Tabelle 3-27 nur einmal.

### **Behandlungsmodus**

Tabelle 3-20 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Nivo+Chemo/Nivo und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembro+Chemo/Pembro aus.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer in Tabelle 3-20 entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen von Nivolumab und Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [2, 3].

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|--|---|
| <b>zu bewertende Therapie: perioperative Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo<sup>(1)</sup></b>             |   |  |  |   |
| <i>1. Behandlungsjahr:</i>  |   |  |  |   |
| Nivolumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 4,0 <sup>(2)</sup>   | 360 mg<br>(dafür 3 x 120 mg OPDIVO® DFL)   | 1.440 mg<br>(Nivolumab 12 DFL à 120 mg)   |
|   |   | 10,0 <sup>(3)</sup>  | 480 mg<br>(dafür 4 x 120 mg OPDIVO® DFL)   | 4.800 mg<br>(Nivolumab 40 DFL à 120 mg)   |
| <i>Gesamttherapie:</i>  |   |  |  |   |
| Nivolumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 4,0 <sup>(2)</sup>   | 360 mg<br>(dafür 3 x 120 mg OPDIVO® DFL)   | 1.440 mg<br>(Nivolumab 12 DFL à 120 mg)   |
|   |   | 13,0 <sup>(3)</sup>  | 480 mg<br>(dafür 4 x 120 mg OPDIVO® DFL)   | 6.240 mg<br>(Nivolumab 52 DFL à 120 mg)   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: perioperative Behandlung mit Pembro+Chemo/Pembro<sup>(1)</sup></b> |   |  |  |   |
| <i>1. Behandlungsjahr/Gesamttherapie</i>  |   |  |  |   |
| Pembrolizumab   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 4,0 <sup>(2)</sup>   | 200 mg<br>(dafür 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL) | 800 mg<br>(Pembrolizumab 8 DFL à 100 mg)  |
|   |   | 2,0 <sup>(2)</sup>   | 400 mg<br>(dafür 4 x 100 mg KEYTRUDA® DFL) | 800 mg<br>(Pembrolizumab 8 DFL à 100 mg)  |
|   |   | 13,0 <sup>(3)</sup>  | 200 mg<br>(dafür 2 x 100 mg KEYTRUDA® DFL) | 2.600 mg<br>(Pembrolizumab 26 DFL à 100 mg)   |
|   |   | 7,0 <sup>(3)</sup>   | 400 mg<br>(dafür 4 x 100 mg KEYTRUDA® DFL) | 2.800 mg<br>(Pembrolizumab 28 DFL à 100 mg)   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                 | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)   | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| <b>zu bewertende Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapiephase (in Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab)<sup>(1)</sup></b> |   |  |  |   |
| Cisplatin  | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 4,0  | 150 mg<br>(75 mg/qm KOF: entspricht 143,3 mg; dafür 1 x 50 mg Cisplatin Neocorp DFL + 1 x 100 mg Cisplatin Neocorp DFL)            | 600 mg<br>(Cisplatin 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg)  |
| + Gemcitabin   |   | 8,0  | 2.000 mg<br>(1.000 mg/qm KOF: entspricht 1910 mg; dafür 2 x 1.000 mg Gemcitabin AqVida DFL)  | 16.000 mg<br>(Gemcitabin 16 DFL à 1000 mg)  |
| + Docetaxel  |   | 4,0  | 160 mg<br>(75 mg/qm KOF: entspricht 143,3 mg; dafür 1 x 160 mg Docetaxel Zentiva DFL)  | 640 mg<br>(Docetaxel 4 DFL à 160 mg)  |
| + Pemetrexed <sup>(4)</sup>  |   | 4,0  | 1.000 mg<br>(500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 1 x 1.000 mg Pemetrexed NeoCorp DFL)  | 4.000 mg<br>(Pemetrexed 4 DFL à 1000 mg)  |
| Carboplatin  |   | 4,0  | 750 mg<br>(367,38 mg/qm KOF: entspricht 701,7 mg; dafür 1 x 150 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 600 mg Carboplatin Bendalis DFL) | 3.000 mg<br>(Carboplatin 4 DFL à 150 mg + 4 DFL à 600 mg)   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)   | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|--|---|
| Carboplatin   |   | 4,0  | 850 mg<br>(440,84 mg/qm KOF: entspricht 842 mg; dafür 2 x 50 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 150 mg Carboplatin Bendalis DFL + 1 x 600 mg Carboplatin Bendalis DFL)      | 3.400 mg<br>(Carboplatin 8 DFL à 50 mg + 4 DFL à 150 mg + 4 DFL à 600 mg)   |
| + Paclitaxel  |   | 4,0  | 340 mg<br>(175 mg/qm KOF: entspricht 334,3 mg; dafür 1 x 150 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 3 x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1 x 100 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL) | 1.360 mg<br>(Paclitaxel 12 DFL à 30 mg + 4 DFL à 100 mg + 4 DFL à 150 mg)   |
|   |   | 4,0  | 390 mg<br>(200 mg/qm KOF: entspricht 382 mg; dafür 3 x 30 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL + 1 x 300 mg Paclitaxel Ribosepharm DFL)   | 1.560 mg<br>(Paclitaxel 12 DFL à 30 mg + 4 DFL à 300 mg)  |
| + Pemetrexed <sup>(4)</sup>   |   | 4,0  | 1.000 mg<br>(500 mg/qm KOF: entspricht 955 mg; dafür 1 x 1.000 mg Pemetrexed NeoCorp DFL)  | 4.000 mg<br>(Pemetrexed 4 DFL à 1000 mg)  |
| <p>DFL = Durchstechflasche(n); KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); qm = Quadratmeter</p> <p>(1) Die Darstellung der Chemotherapie erfolgt nur einmal, da sie in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt wird.</p> <p>(2) Neoadjuvante Therapiephase der perioperativen Behandlung</p> <p>(3) Adjuvante Therapiephase der perioperativen Behandlung</p> <p>(4) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie</p> |   |  |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Basis für den Jahresverbrauch pro Patient:in waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und – sofern übertragbar – die Vorgehensweise des G-BA in früheren Nutzenbewertungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [2–4, 7]. Durch Multiplikation der so ermittelten Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe wurde der Jahresverbrauch pro Patient:in 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. Die günstigste Packung wurde aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer unter Berücksichtigung von eventuell entstehendem Verwurf ermittelt [8].

Die für die Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche (KOF) benötigten Angaben zu Körpergröße und -gewicht der deutschen Bevölkerung entstammen den Daten des Mikrozensus von Destatis (durchschnittliche Körpergröße: 172,5 cm, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 Kilogramm (kg)) [9]. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [10] die durchschnittliche Körperoberfläche mit 1,91 m<sup>2</sup> berechnet:

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

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 Körperoberfläche keine Differenzierung vorzunehmen.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße im Jahr 2021 (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts im Jahr 2021 (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters im Jahr 2022 von Frauen und Männern in Deutschland (Frauen: 45,9 Jahre, Männer: 43,2 Jahre) [9, 11] und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl) [12].

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637,5 mg, AUC 6 = 765,0 mg) und Männer (AUC 5 = 765,9 mg, AUC 6 = 919,0 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 701,7 mg, AUC 6 = 842,0 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

### **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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung (zum Beispiel<br>Apothekenabgabepreis oder andere<br>geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen<br>Angaben zu deren Vergütung aus<br>GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener Rabatte in<br>Euro |
|--|---|---|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>  |   |   |
| Nivolumab<br>(OPDIVO®)   | 1.539,71 €; 120 mg; DFL   | 1.453,30 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 84,64 € <sup>(2)</sup> ]        |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |
| Pembrolizumab<br>(KEYTRUDA®)   | 4.962,26 €; 2 x 100 mg; DFL   | 4.680,39 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 280,10 € <sup>(2)</sup> ]       |
| <b>zu bewertende Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemo in der neoadjuvanten<br/>Therapiephase (in Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab)</b>   |   |   |
| Cisplatin<br>(Cisplatin NeoCorp®)  | 44,09 €; 50 mg; DFL   | 40,76 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 1,56 € <sup>(2)</sup> ]            |
|  | 76,86 €; 100 mg; DFL  | 71,98 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 3,11 € <sup>(2)</sup> ]            |
| Carboplatin<br>(Carboplatin Bendalis)  | 34,66 €; 50 mg; DFL   | 31,78 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 1,11 € <sup>(2)</sup> ]            |
|  | 83,06 €; 150 mg; DFL  | 77,89 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 3,40 € <sup>(2)</sup> ]            |
|  | 300,84 €; 600 mg; DFL   | 285,33 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 13,74 € <sup>(2)</sup> ]          |
| Gemcitabin<br>(Gemcitabin AqVida)  | 102,35 €; 1.000 mg; DFL   | 89,96 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 10,62 € <sup>(2)</sup> ]           |
| Docetaxel<br>(Docetaxel Zentiva)   | 515,78 €; 160 mg; DFL   | 490,07 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 23,94 € <sup>(2)</sup> ]          |
| Paclitaxel<br>(Paclitaxel Ribosepharm)   | 94,15 €; 30 mg; DFL   | 88,45 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 3,93 € <sup>(2)</sup> ]            |
|  | 289,47 €; 100 mg; DFL   | 274,50 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 13,20 € <sup>(2)</sup> ]          |
|  | 428,97 €; 150 mg; DFL   | 407,38 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 19,82 € <sup>(2)</sup> ]          |
|  | 847,48 €; 300 mg; DFL   | 806,03 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 39,68 € <sup>(2)</sup> ]          |
| Pemetrexed<br>(Pemetrexed NeoCorp®)  | 1.124,81 €; 1.000 mg; DFL   | 1.070,20 € [1,77 € <sup>(1)</sup> ; 52,84 € <sup>(2)</sup> ]        |
| DFL = Durchstechflasche(n); GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; SGB = Sozial-<br>gesetzbuch<br>(1) Apothekenrabatt nach § 130 Abs 1 SGB V.<br>(2) Herstellerrabatt nach § 130a Abs.1 und 1a SGB V.<br>Stand Lauer-Taxe: 01.06.2025 |   |   |

*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: 01.06.2025 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen [13]. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis unter Berücksichtigung von eventuell entstehendem Verwurf gewählt. Bei einer Kombination von mehreren Wirkstärken wurden die Handelsformen von demjenigen pU ausgewählt, von dem die Kombination am günstigsten ist. 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 (01.06.2025) gültigen Mehrwertsteuer-(MwSt-)Satzes von 19 %.

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Art der Leistung  | Kosten pro<br>Einheit in<br>Euro | Anzahl pro<br>Zyklus | Anzahl pro<br>Patient pro<br>Jahr | Kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in Euro |
|---|---|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---|
| <i>zu bewertende Therapie: perioperative Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo<sup>(1)</sup></i>       |   |                                  |                      |                                   |   |
| <b>1. Behandlungsjahr:</b>  |   |                                  |                      |                                   |   |
| Nivolumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                    | 14                                | 1.400,00 €                                |
| <b>Gesamttherapie:</b>  |   |                                  |                      |                                   |   |
| Nivolumab   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100,00 €                         | 1                    | 17                                | 1.700,00 €                                |

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Art der Leistung  | Kosten pro<br>Einheit in<br>Euro | Anzahl pro<br>Zyklus | Anzahl pro<br>Patient pro<br>Jahr | Kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in Euro |
|--|---|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: perioperative Behandlung mit Pembro+Chemo/Pembro<sup>(1)</sup></b>  |   |                                  |                      |                                   |   |
| <i>1. Behandlungsjahr/Gesamttherapie</i>   |   |                                  |                      |                                   |   |
| Pembrolizumab<br>(alle 3 Wochen)   | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>parenteralen Lösung<br>mit monoklonalen<br>Antikörpern | 100,00 €                         | 1                    | 17                                | 1.700,00 €                                |
| Pembrolizumab<br>(alle 6 Wochen)   | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>parenteralen Lösung<br>mit monoklonalen<br>Antikörpern | 100,00 €                         | 1                    | 9                                 | 900,00 €                                  |
| <b>zu bewertende Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie in der neoadjuvanten<br/>Therapiephase (in Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab)<sup>(1)</sup></b> |   |                                  |                      |                                   |   |
| <i>neoadjuvanter Behandlungsteil mit platinbasierter Chemotherapie<sup>(1)</sup></i>   |   |                                  |                      |                                   |   |
| Cisplatin  | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |
| Carboplatin  | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |
| + Gemcitabin   | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |
| + Docetaxel  | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |
| + Paclitaxel   | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |
| + Pemetrexed <sup>(2)</sup>  | Zuschlag für die<br>Herstellung einer<br>zytostatikahaltigen<br>parenteralen<br>Zubereitung     | entfällt                         | entfällt             | entfällt                          | entfällt                                  |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Art der Leistung   | Kosten pro<br>Einheit in<br>Euro | Anzahl pro<br>Zyklus | Anzahl pro<br>Patient pro<br>Jahr | Kosten pro<br>Patient pro<br>Jahr in Euro |
|---|--|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---|
| (1)   | Die Darstellung der Chemotherapie erfolgt nur einmal, da sie in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt wird. |                                  |                      |                                   |   |
| (2)   | Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie   |                                  |                      |                                   |   |

Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT entstehen darüber hinaus Kosten für sonstige GKV-Leistungen in Form eines pauschalen Zuschlags von maximal 100 € für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen bzw. für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Zubereitung [7, 14]. Nivolumab wird über die Gesamttherapiedauer für 17 Zyklen verabreicht. Pembrolizumab wird für insgesamt 17 Zyklen bzw. 9 Zyklen gegeben. Die Chemotherapie wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt. Somit entstehen bezüglich der Chemotherapie für sonstige GKV-Leistungen keine Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise 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 et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|---|---|
| Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT |   |   |   |   |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; zVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |   |   |   |

*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.*

Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten betrachtet, 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. Regelhafte 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 [15–22].

Für Nivolumab und Pembrolizumab entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Chemotherapie wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt. Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT fallen daher regelhaft die gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen bzgl. der Chemotherapie an. Somit bestehen insgesamt keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT. Dementsprechend und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA [23] werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT angegeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung  | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT |                             |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; zVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie  |                             |

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

Entfällt.

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 beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT |  |   |   |
| GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; zVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie  |  |   |   |

### 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe 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. Patienten-Gruppe                | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro   | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|--|---|--|
| <b>zu bewertende Therapie: perioperative Behandlung mit Nivo+Chemo/Nivo<sup>(1)</sup></b>  |   |   |  |   |  |
| <i>1. Behandlungsjahr:</i>   |   |   |  |   |  |
| Nivo+Chemo/Nivo <sup>(1)</sup>   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 77.461,92 € – 81.564,24 €<br><br>Nivolumab:<br>75.571,60 €<br><br>Chemotherapie <sup>(1)</sup> :<br>1.890,32 € – 5.992,64 €                   | entfällt <sup>(2)</sup>  | 1.400,00 €  | <b>78.861,92 € – 82.964,24 €</b>         |
| <i>Gesamttherapie:</i>   |   |   |  |   |  |
| Nivo+Chemo/Nivo <sup>(1)</sup>   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 94.901,52 € – 99.003,84 €<br><br>Nivolumab:<br>93.011,20 €<br><br>Chemotherapie <sup>(1)</sup> :<br>1.890,32 € – 5.992,64 €                   | entfällt   | 1.700,00 €  | <b>96.601,52 € – 100.703,84 €</b>        |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: perioperative Behandlung mit Pembro+Chemo/Pembro<sup>(1)</sup></b>  |   |   |  |   |  |
| <i>1. Behandlungsjahr/Gesamttherapie</i>   |   |   |  |   |  |
| Pembro+Chemo/Pembro <sup>(1)</sup>   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 81.456,95 € – 90.239,66 €<br><br>Pembrolizumab:<br>79.566,63 € - 84.247,02 €<br><br>Chemotherapie <sup>(1)</sup> :<br>1.890,32 € – 5.992,64 € | entfällt   | 900,00 € – 1.700,00 €   | <b>83.156,95 € – 91.139,66 €</b>         |
| <b>zu bewertende Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie: Chemotherapie in der neoadjuvanten Therapiephase (in Kombination mit Nivolumab oder Pembrolizumab)<sup>(1)</sup></b> |   |   |  |   |  |
| Cisplatin + Gemcitabin   | Erwachsene in perioperativer Behandlung des resezierbaren NSCLC | 1.890,32 €<br><br>Cisplatin:<br>450,96 €<br><br>Gemcitabin:<br>1.439,36 €   | entfällt   | entfällt <sup>(3)</sup>   | 1.890,32 €                               |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-<br>gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro  | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahres-<br>therapie-<br>kosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|--|---|--|
| Cisplatin + Docetaxel  |  | 2.411,24 €<br><br>Cisplatin:<br>450,96 €<br><br>Docetaxel:<br>1.960,28 €   | entfällt   | entfällt  | 2.411,24 €   |
| Cisplatin + Pemetrexed <sup>(4)</sup>  |  | 4.731,76 €<br><br>Cisplatin:<br>450,96 €<br><br>Pemetrexed:<br>4.280,80 €  | entfällt   | entfällt  | 4.731,76 €   |
| Carboplatin + Paclitaxel   |  | 5.241,80 € – 5.992,64 €<br><br>Carboplatin:<br>1.452,88 € – 1.707,12 €<br><br>Paclitaxel:<br>3.788,92 € – 4.285,52 € | entfällt   | entfällt  | 5.241,80 € – 5.992,64 €                            |
| Carboplatin + Pemetrexed <sup>(4)</sup>  |  | 5.733,68 € – 5.987,92 €<br><br>Carboplatin:<br>1.452,88 € – 1.707,12 €<br><br>Pemetrexed:<br>4.280,80 €              | entfällt   | entfällt  | 5.733,68 € – 5.987,92 €                            |
|  |  |  |  |   |  |

**Chemotherapie****1.890,32 € – 5.992,64 €**

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); zVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie

- (1) Die Darstellung der Chemotherapie erfolgt nur einmal, da sie in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt wird.
- (2) Keine regelhaften Unterschiede bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, da die Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in gleichem Umfang sowohl als Teil der zu bewertenden Therapie als auch als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt wird.
- (3) Keine regelhaften Unterschiede bezüglich sonstiger GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe aufgrund gleicher Zyklenzahl der Chemotherapie für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT.
- (4) Nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie

Detaillierte Darstellung der Berechnung siehe: [24]

### 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Behandlung des NSCLC erfolgt in Abhängigkeit von der klinischen Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Dabei ist die Operation die entscheidende kurativ ausgerichtete Therapieoption. Doch selbst mit potenziell kurativer Operation versterben ca. 35 % der Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIA und ca. 76 % im Stadium IIIB innerhalb von 5 Jahren an ihrer Krankheit [25]. Durch die alleinige neoadjuvante Chemotherapie und insbesondere die seit Mitte 2023 zugelassene neoadjuvante Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie wurden die Therapieergebnisse verbessert. Durch die zusätzliche Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapiephase nach durchgeführter Operation, d.h. einer perioperativen Behandlung, soll der Therapieerfolg weiter verbessert werden.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der perioperativen Behandlung des NSCLC steht seit März 2024 Pembro+Chemo/Pembro zur Verfügung. Im März 2025 wurde darüber hinaus Durva+Chemo/Durva zugelassen. Durch die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet steht Nivo+Chemo/Nivo als vielversprechende weitere Behandlungsoption für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC zur Verfügung.

Diese Kombination ist der alleinigen Chemotherapie in neoadjuvanter Behandlung, gefolgt von adjuvanter Placebo-Gabe bezüglich Gesamtüberleben und Ereignisfreiem Überleben überlegen. Ein gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil rundet die Vorteile dieser Kombination gegenüber einer alleinigen Chemotherapie ab (siehe Abschnitt 3.2.2). Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patient:innen, für die eine perioperative Behandlung des NSCLC in Frage kommt, eine Therapie mit Nivo+Chemo/Nivo erhalten wird.

#### ***Versorgungsalltag***

Der künftige Einsatz von Nivo+Chemo/Nivo wird auch durch die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst, z.B. durch individuelle Nutzen-Risikoabwägungen. Es liegen jedoch keine belastbaren Daten vor, die das Ausmaß dieser Faktoren beschreiben. Darüber hinaus wird für Patient:innen mit Pancoast-Tumoren die Behandlung mit Chemoradiotherapie empfohlen [26, 27], so dass Nivo+Chemo/Nivo bei diesen Patient:innen eher nicht eingesetzt wird. Daher ist die Anzahl der Patient:innen, die im Versorgungsalltag Nivo+Chemo/Nivo erhalten werden,

möglicherweise deutlich geringer als die geschätzte Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

### ***Kontraindikationen***

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

- Nivolumab: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [2].
- Cisplatin: Überempfindlichkeit gegen Platinkomponenten oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Nierenschäden; Stillzeit; dehydrierter Zustand; eingeschränktes Hörvermögen, Knochenmarkschädigung; Kombination mit Gelbfieber-Vakzinen und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe [28]
- Carboplatin: Überempfindlichkeit gegen Carboplatin oder andere Platinverbindungen; schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörung; bestehender Schwangerschaft oder Stillzeit; bestehende schwere Knochenmarkdepression; blutende Tumoren; gleichzeitige Gelbfieberimpfung [29].
- Gemcitabin: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillzeit [30].
- Docetaxel: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Neutropenie; schwere Leberfunktionsstörung [31].
- Paclitaxel: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Stillzeit; Neutropenie [32].
- Pemetrexed: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Stillzeit; gleichzeitige Gelbfieberimpfung [33].

### ***Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Die zVT Pembro+Chemo/Pembro ist gemäß S3-Leitlinie eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [26]. Ein Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet wird keine Therapie mit der zVT erhalten. Die möglichen Gründe hierfür sind die gleichen wie diejenigen für Nivo+Chemo/Nivo, die in den Unterabschnitten „Versorgungsalltag“ 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 Nivo+Chemo/Nivo derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Nivo+Chemo/Nivo bei Patient:innen 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 entnommen [2, 3]. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die für die Berechnung der durchschnittlichen KOF und die Umrechnung von AUC in mg benötigten Angaben zu Körpergröße und -gewicht der deutschen Bevölkerung entstammen den Mikrozensus-Daten von Destatis [9].

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 und den Fachinformationen entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie) vom 15. Dezember 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-830\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9106/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_TrG.pdf), aufgerufen am 05.05.2025.
2. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
3. MSD. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
4. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) vom 17. Oktober 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-1059\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
5. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6):491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
6. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer (incl. supplementary appendix). *N Engl J Med* 2024; 390(19):1756–69. doi: 10.1056/NEJMoa2311926.
7. 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) vom 1. Februar 2024; 2024. Verfügbar

- unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-966\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
8. 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/downloads/40-268-9243/2023-02-02\\_AM-RL-XII\\_Capmatinib\\_D-855\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
  9. Destatis. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 (Endergebnisse); 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>, aufgerufen am 06.05.2025.
  10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5:303-11; discussion 312-3.
  11. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022); 2022. Verfügbar unter: [https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/Daten/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871\\_csv.csv?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/Daten/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871_csv.csv?__blob=publicationFile&v=4), aufgerufen am 25.04.2025.
  12. DocCheck Flexikon. Serumkreatinin; 2025. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>, aufgerufen am 04.02.2025.
  13. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe<sup>®</sup> Online 4.0. Preis- und Produktstand: 01.06.2025; 2025. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 02.06.2025.
  14. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-05-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_35\\_EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
  15. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4604/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.

16. 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 3. August 2017; 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
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 - 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
20. 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 8. 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](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 29.04.2025.
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 - 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.

22. 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 4. Februar 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_2015-07-15-D-184\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf), aufgerufen am 29.04.2025.
23. 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 Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 21. Februar 2019; 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/fb3eb8f389a75daa89e4f183fcd692af/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5588/fb3eb8f389a75daa89e4f183fcd692af/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_TrG.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
24. Bristol Myers Squibb. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung; data on file; 2025.
25. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
26. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_4/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC); Stand April 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 06.05.2025.
28. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
29. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
30. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.

31. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
32. Ribosepharm. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm. Stand: September 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
33. Hexal. Fachinformation Pemetrexed NeoCorp® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.

### 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, sollen die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf der durch einen Test mittels eines IVDs (In-vitro Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung beurteilten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

[...]

##### Dosierung

[...]

*OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie*

[...]

Neoadjuvante und adjuvante 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 4 Zyklen in der neoadjuvanten Phase, gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit 480 mg Nivolumab als Monotherapie alle 4 Wochen. Die Behandlung soll bis zur Progression oder zum Rezidiv der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 13 Zyklen fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

[...]

*Dauer der Behandlung*

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, soll 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).

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO 12 Monate.

[...]

Untypisches Ansprechen (d. h. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression bestätigt 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 7 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 Kombinationsarzneimittel bezüglich Dosierung.

**Tabelle 7: 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  |

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>  | <b>Schweregrad</b>   | <b>Behandlungsmodifikation</b>  |
|---|--|---|
|   | Diarrhö oder Kolitis Grad 2  | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist                  |
| Immunvermittelte Kolitis  | - OPDIVO-Monotherapie  | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist                                       |
|   | - OPDIVO + Ipilimumab <sup>a</sup>   | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |
|   | Diarrhö oder Kolitis Grad 4  | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |
| Immunvermittelte Hepatitis ohne HCC   | 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 |
| <b>HINWEIS:</b> für RCC-Patienten, behandelt mit <b>OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib</b> , 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 Hepatitis mit HCC  | Falls der AST-/ALT-Ausgangswert im Normalbereich liegt und auf > 3- und ≤ 10-mal Obergrenze des Normbereichs ( <i>upper limit of normal</i> , ULN) ansteigt<br>oder<br>der AST-/ALT-Ausgangswert > 1- und ≤ 3-mal ULN beträgt und auf > 5- und ≤ 10-mal ULN ansteigt<br>oder<br>der AST-/ALT-Ausgangswert > 3- und ≤ 5-mal ULN beträgt und auf > 8- und ≤ 10-mal ULN ansteigt. | Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
|   | Erhöhung der AST/ALT auf > 10-mal ULN<br>oder<br>Erhöhung des Gesamtbilirubins auf > 3-mal ULN   | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>                  | <b>Schweregrad</b>  | <b>Behandlungsmodifikation</b>  |
|---|---|---|
| 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 Endokrinopathien                     | Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis<br>Grad 2 Nebenniereninsuffizienz<br>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 soll begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie <sup>b</sup> fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten |
|   | Grad 4 Hypothyreose<br>Grad 4 Hyperthyreose<br>Grad 4 Hypophysitis<br>Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz<br>Grad 4 Diabetes  | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut              | Ausschlag Grad 3  | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist   |
|   | Ausschlag Grad 4  | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |
| Immunvermittelte Myokarditis                          | Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)  | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)  |
|   | Grad 2 Myokarditis  | Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist <sup>e</sup>  |
| Andere immunvermittelte Nebenwirkungen                | Grad 3 oder 4 Myokarditis   | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab  |
|   | Grad 3 (erstes Auftreten)   | Dosis(en) aufschieben   |
|   | 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).

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

- <sup>b</sup> Empfehlungen zur Anwendung von Hormonsubstitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4.  
<sup>c</sup> 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 auch Packungsbeilage).

[...]

Wenn OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsarzneimittel bezüglich Dosierung. Bei Aufschiebung eines Wirkstoffes können die anderen Wirkstoffe weiterhin verabreicht werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, kann basierend auf der Beurteilung des individuellen 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 ( $\geq 65$  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 oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu. OPDIVO muss bei Patienten mit 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, 4 und 5) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2  $\mu\text{m}$  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 sollen 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 sollen 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 soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll 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, sollen zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und beherrschbar waren.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollen 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 sollen 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 sollen 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 soll 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, soll 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 sollen auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerz 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 immunvermittelten Kolitis bestätigt, soll 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 soll eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 soll 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 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhö oder Kolitis soll 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, soll 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 schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen 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 soll 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 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte soll 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, soll 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 Nierenfunktionsstörung 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 soll 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 soll 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, soll 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 sollen 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 Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollen Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose soll 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 soll 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 soll weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll 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 sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel soll 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 Ausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Ausschlag soll 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, soll 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 Arzneimitteln gegen Krebs eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende immunvermittelte 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, Rhabdomyolyse und Myelitis. 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 soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung soll 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, soll er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität soll 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 sollen auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, soll 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, soll 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 soll 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, soll 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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erhalten.

#### Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

*Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms*

Patienten mit einem anfänglichen Performance-Status  $\geq 2$ , einer peripheren Neuropathie von Grad 2 oder höher, 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, mit EGFR-Mutationen oder mit bekannten ALK-Translokationen oder die Hirnmetastasen hatten, waren von der pivotalen klinischen Studie zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten soll 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 (oder 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 von 2 g. Wenn Natriumchlorid als Lösungsmittel verwendet wird, könnte die Natriumaufnahme variieren.

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 soll 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 Immunsuppressiva nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Studien 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 wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, 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 Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollen 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 soll 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 ( $\leq 25$ °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 soll 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 soll 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °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 soll, 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-Monotherapie*

Die verordnete Dosis für den erwachsenen Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht, jedoch in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

##### *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 soll 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 soll 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 µm 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 Ib (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/einer auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Ärztin 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]:

#### **Risk-Management-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/die Zulassungsinhaber:in soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patient:innen/Betreuer:innen, 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/eine Ärztin aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes/der OPDIVO-verschreibenden Ärztin

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

| Beschreibung   | Fällig am         |
|--|-------------------|
| 1. Wirksamkeitsprüfung nach Markteinführung (Post Authorisation Efficacy Study, 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. | 28. Februar 2026  |
| 2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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. Juni 2025     |
| 3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (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. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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 $\geq 1$ %-Population vorlegen.   | 31. Dezember 2027 |
| 5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanomen im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der ersten OS-Zwischenanalyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen.  | 31. März 2029     |
| 6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Langzeitwirksamkeit von OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1$ % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie CA20977T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorlegen   | 30. Juni 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte die European Medicines Agency (EMA) die Version 36.3 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [4]:

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

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und das Risiko einer Graft-versus-host disease (GvHD) mit Nivolumab nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patient:innen mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen und Patient:innen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren aufgeführt.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-557 vor. Die Studie CA184-557 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, die entweder mit Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Rahmen des Dutch Melanoma Treatment Registry behandelt werden. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Zulassung soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

| Sicherheitsbedenken  | Aktivitäten zur Risikominimierung           | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung |
|--|---|---|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>   |   |   |
| 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   |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>  |   |   |
| Embryofötale Toxizität   | Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3      | Keine   |
| Immunogenität  | Fachinformation Abschnitt 4.8               | Keine   |
| GvHD nach allogener HSZT   | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8      | Keine   |
| <b>Fehlende Informationen</b>  |   |   |
| Patient:innen mit schwerer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion  | Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2       | Keine   |
| Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen  | Fachinformation Abschnitt 4.4               | Keine   |
| Patient:innen, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben   | Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5      | Keine   |
| Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patient:innen ab 12 Jahren   | Fachinformation Abschnitt 4.8               | Keine   |
| RMP: Risk-Management-Plan; 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 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/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist [3]:

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung des Herzschlags)
- Bauch (Magen und Darm): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leber: Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nieren: veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes): Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z.B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit), übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere: Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), 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/der behandelnden Ärztin 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 gegebenenfalls 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 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
2. European Medicines Agency. EPAR - Produktinformation OPDIVO. Stand: Juni 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250515166237/anx\\_166237\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250515166237/anx_166237_de.pdf), aufgerufen am 02.06.2025.
3. Bristol Myers Squibb. OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. Version 12.0. Stand: Mai 2020; 2020. Verfügbar unter: [https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte\\_V12\\_Patientenkarte-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_V12_Patientenkarte-de.pdf?__blob=publicationFile&v=2), aufgerufen am 02.06.2025.
4. European Medicines Agency. Assessment Report. Opdivo; International non-proprietary name: Nivolumab; Procedure no. EMEA/H/C/003985/II/0140 vom 27. März 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-x-0144-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-x-0144-epar-assessment-report-variation_en.pdf), aufgerufen am 03.06.2025.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-10 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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

| Nummer   | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                        | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) 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 | <p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 6, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>  | ja   |
| 2  | PD-L1-Testung  | <p>„<u>PD-L1-Testung</u></p> <p>Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollen die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf der durch einen Test mittels eines IVDs (In-vitro Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung beurteilten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„<u>Beurteilung des PD-L1-Status</u></p> <p>Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (S. 6, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> | ja   |
| CE = Europäische Konformitätszeichen (Conformité Européenne); IVD = In-vitro Diagnostikum; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 |  |   |  |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Nivolumab mit Stand Mai 2025 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 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 2025 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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 2025) abgebildet sind [2].

### **3.5.1. Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum*

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>, aufgerufen am 02.06.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf), aufgerufen am 06.05.2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.*

Nicht zutreffend, da Nivolumab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer  | Studientitel | Name des Studienregisters/der Studienresultatdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> | Status | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen |
|---|--------------|---|--------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|--|---|
| Nicht zutreffend.   |              |   |        |                                       |                            |                   |  |   |
| <b>Gesamt</b>   |              |   |        |                                       |                            |                   |  |   |
| <b>In Prozent (%)</b>   |              |   |        |                                       |                            |                   |  |   |
| <sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) |              |   |        |                                       |                            |                   |  |   |

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.