

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar at the bottom of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-81

Version: 1.0

Stand: 10.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2085

DOI: 10.60584/A25-81

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.06.2025

Interne Projektnummer

A25-81

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-81>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-81>.

Schlagwörter

Nivolumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Nivolumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Katharina Frangen
- Katharina Hirsch
- Claudia Kapp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nivolumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.06.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 ZA, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 ZA, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 ZA, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien.....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)	I.5
Tabelle 3: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)	I.7
Tabelle 5: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.06.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvante Behandlung^b:</u> Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvante Behandlung:</u> Pembrolizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

Tabelle 3: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvante Behandlung^b:</u> Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvante Behandlung:</u> Pembrolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvante Behandlung^b</u> : Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvante Behandlung</u> : Pembrolizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nivolumab (Stand zum 15.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Nivolumab (letzte Suche am 30.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nivolumab (letzte Suche am 15.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nivolumab (letzte Suche am 30.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nivolumab (letzte Suche am 30.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 3 ZA ergänzend Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie CA209-77T dar. Bei der Studie CA209-77T [2] handelt es sich um eine doppelblinde RCT zur Bewertung von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließend als Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Placebo-Monotherapie (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums IIA (> 4 cm) bis IIIB (nur N2), gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/UICC [3], ohne systemische Vorbehandlung. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU diese Studien jedoch nicht heran.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvante Behandlung^b:</u> Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvante Behandlung:</u> Pembrolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer (incl. supplementary appendix). N Engl J Med 2024; 390(19): 1756-1769.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926>.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nivolumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND AREA[InterventionSearch](nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND AREA[InterventionSearch](pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND AREA[Phase](NA OR PHASE2 OR PHASE3 OR PHASE4)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(lung* OR NSCLC) AND (nivolumab* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR "BMS 936558" OR MDX-1106 OR MDX1106 OR "MDX 1106" OR ONO-4538 OR ONO4538 OR "ONO 4538") AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR "MK 3475" OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nslc [Contain all of these terms] AND (nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538) [Contain any of these terms]
lung [Contain all of these terms] AND (nivolumab, BMS-936558, BMS936558, MDX-1106, MDX1106, ONO-4538, ONO4538) [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation für OPDIVO® sind folgende Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

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

Die Patient:innen sollen 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. Dabei ist für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

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

Nivolumab darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden. Die Nivolumab-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Wenn Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, soll Nivolumab zuerst gegeben werden, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag.

Die Patient:innen müssen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (imNW) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von imNW empfohlen, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender imNW beschrieben. Die meisten imNW verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement.

Für Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patient:innen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Patient:innen mit einem anfänglichen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≥ 2 , Patient:innen mit einer peripheren Neuropathie von Grad 2 oder höher, Patient:innen mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, Patient:innen mit einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung, Patient:innen mit systemischer Immunsuppression, Patient:innen mit einer nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung, die bereits zuvor eine Krebstherapie für die resezierbare Erkrankung erhalten haben, Patient:innen mit NSCLC mit Mutationen des epidermalen

Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder bekannten Translokationen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), Patient:innen mit Hirnmetastasen, Patient:innen mit einer kontrollierten Natriumdiät sowie schwangere und stillende Frauen fasst die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Die Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und die sichere und wirksame Anwendung von Nivolumab sind in der Anlage II der Summary of Product Characteristics (SmPC) beschrieben. BMS setzt als zusätzliches Kommunikationsmaterial zur Risikominimierung entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde die Patientenkarte ein. Die Patientenkarte enthält die Beschreibung wichtiger Anzeichen bzw. Symptome, bei denen der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist. Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie einen Hinweis für andere Ärzt:innen, dass der:die Patient:in mit Nivolumab behandelt wird.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.6)	II.24
II 4 Literatur	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 ZA (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nivolumab [1]. Demnach ist Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Nivolumab [1] als Patientinnen und Patienten in den Stadien IIA bis IIIB (T3-4 N2) nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

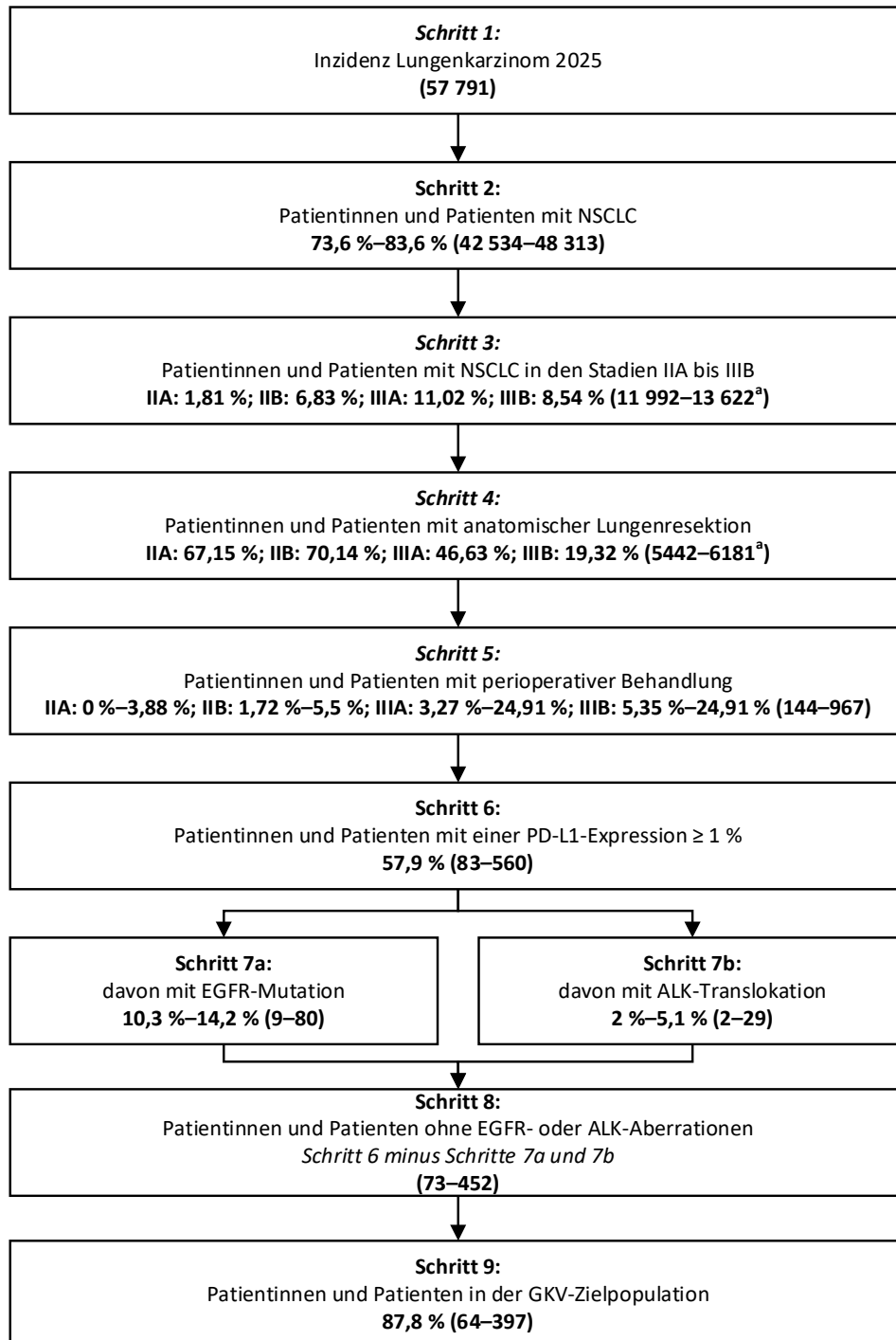
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellen die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Population mit hohem ungedecktem Behandlungsbedarf dar, der insbesondere in einer Reduktion des Rezidivrisikos, einer erhöhten Chance auf Heilung sowie einer Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen besteht.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern (ggf. rundungsbedingte Abweichungen)

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2025 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt der pU zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2013 bis 2022 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [3]. Die rohen Inzidenzraten extrapoliert er nachfolgend mittels linearer Regression bis zum Jahr 2030. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er anschließend auf die Bevölkerungsangaben des Berichts „Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020“ des Statistischen Bundesamtes (Basisjahr: 2020) unter Annahme eines moderaten Wanderungssaldos [4]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine Anzahl von 57 791 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU unter Verweis auf ein früheres Verfahren [5] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 42 534 bis 48 313 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB

Für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB setzt der pU folgende Anteilswerte an: 1,81 % für Stadium IIA, 6,83 % für Stadium IIB, 11,02 % für Stadium IIIA und 8,54 % für Stadium IIIB (insgesamt 28,19 %, eigene Berechnung). Hierfür zieht er den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2024 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2022 zu insgesamt 26 381 Primärfällen aus 76 Zentren enthält [7]. Die vom pU angegebenen Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom). Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU über die berücksichtigten Stadien hinweg betrachtet insgesamt eine Anzahl von 11 992 bis 13 622 (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU) Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Der pU grenzt die Patientenpopulation auf diejenigen ein, die eine anatomische Lungenresektion erhalten. Hierzu entnimmt er dem bereits beschriebenen Jahresbericht der DKG jeweils den Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion an allen

Primärfällen mit Lungenkarzinom in den Stadien IIA (67,15 %), IIB (70,14 %), IIIA (46,63 %) und IIIB (19,32 %) [7]. Über die berücksichtigten Stadien hinweg ermittelt der pU hierdurch eine Anzahl von 5442 bis 6181 (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU) Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten weiter auf diejenigen ein, die eine neoadjuvante und anschließende adjuvante (perioperative) Behandlung erhalten haben. Der pU zieht hierfür die beiden folgenden zugrunde liegenden Quellen [8,9] heran, die nachfolgend beschrieben werden:

Für die Untergrenze zieht der pU den Interimsreport 6 aus dem Jahr 2024 (Datenschnitt: 30.06.2024) des CRISP-Registers für das NSCLC in den Stadien I bis III nach UICC, 8. Auflage heran, der u. a. Angaben zu insgesamt 1580 (eigene Berechnung) Patientinnen und Patienten in den Stadien IIA bis IIIB und der initial geplanten Therapiesequenz enthält. Der pU ermittelt auf Basis der Angaben im Register folgende Anteilswerte für diejenigen mit geplanter anatomischer Lungenresektion, für die zusätzlich eine perioperative Behandlung geplant war: 0 % für das Stadium IIA, 1,72 % für das Stadium IIB, 3,27 % für das Stadium IIIA und 5,35 % für das Stadium IIIB (bezogen auf n = 65 im Stadium IIA bzw. n = 291 im Stadium IIB bzw. n = 397 im Stadium IIIA bzw. n = 187 im Stadium IIIB) [8].

Die Obergrenze entnimmt der pU einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Shah et al [9] auf Basis US-amerikanischer Versicherungsdaten mit Angaben zu insgesamt 703 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC in den Stadien IB bis IIIA (größtenteils klassifiziert nach UICC, 7. Auflage) und R0-Resektion im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2018. Auf Basis der Angaben in der Publikation ermittelt der pU folgende Anteilswerte für die Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion, die eine neoadjuvante Therapie mit anschließender adjuvanter Behandlung erhalten haben: 3,88 % für das Stadium IIA, 5,50 % für das Stadium IIB und 24,91 % für das Stadium IIIA [9]. Aufgrund fehlender Angaben für das Stadium IIIB trifft der pU die nach seiner Aussage konservative Annahme, dass der Anteil der perioperativen Behandlungen in Stadium IIIB gleich hoch ist wie in Stadium IIIA (24,91 %).

Übertragen auf die stadienspezifischen Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 144 bis 967 Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % legt der pU die Zulassungsstudie (CA20977T) [10] zu Nivolumab zugrunde. Daraus lässt sich auf Basis von 442 randomisierten Patientinnen und Patienten mit quantifizierbarer Tumorzell-

PD-L1-Expression ≥ 1 % ein Anteilswert von 57,9 % (256 Patientinnen und Patienten) ermitteln [10].

Übertragen auf die Spanne aus Schritt 5 ergeben sich 83 bis 560 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation

Der pU schließt Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unter Verweis auf die S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ mit Stand von April 2025 [11] von seiner Herleitung aus. Dort ist mit Bezug auf das Stadium II zu entnehmen, dass eine perioperative Immunchemotherapie nur bei Patientinnen und Patienten ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutation bzw. anaplastische Lymphomkinase(ALK)-Translokation empfohlen wird. Aus diesem Grund ermittelt er nachfolgend Anteilswerte für jene Mutationen, um die entsprechenden Patientinnen und Patienten von seiner Herleitung auszuschließen.

Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU unter Verweis auf ein früheres Verfahren [12] eine Spanne von 10,3 % bis 14,2 % an. Die zugrunde liegende Spanne basiert auf 2 verschiedenen Publikationen [13,14].

Die Untergrenze des Anteils mit EGFR-Mutation (10,3 %) basiert auf der deutschen multizentrischen REASON-Studie, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [13].

Die Obergrenze basiert auf der Auswertung des CRISP-Registers. Diese Analyse umfasst Angaben zu 3717 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Bezogen auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird, lässt sich ein Anteil von 14,2 % mit aktivierenden EGFR-Mutationen ermitteln [14].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 9 bis 80 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation setzt der pU unter Verweis auf ein früheres Verfahren [12] eine Spanne von 2 % bis 5,1 % an.

Die untere Grenze in Höhe von 2 % entstammt ursprünglich einem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Crizotinib aus dem Jahr 2016 [15].

Die obere Grenze von 5,1 % basiert erneut auf der Auswertung des CRISP-Registers (siehe Schritt 7a) und bezieht sich auf 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist [14].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 2 bis 29 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen

Der pU zieht die Summe der Patientinnen und Patienten mit EGFR- und ALK-positivem NSCLC (Schritte 7a und 7b) von den in Schritt 6 ermittelten Patientenzahlen ab. Er gibt schließlich eine Anzahl von 73 bis 452 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation an.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 64 bis 397 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Für die Prognose der rohen Inzidenzraten zieht der pU Angaben des ZfKD für die Jahre 2013 bis 2022 [3] als Grundlage heran. Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [18].

Zu den Schritten 3 und 4: NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB sowie mit anatomischer Lungenresektion

Wie der pU anmerkt, ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [7] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit

Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist anzumerken, dass im Anteilswert zu Stadium IIIB auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 gemäß UICC, 8. Auflage enthalten sein können. Patientinnen und Patienten mit diesem Nodalstatus innerhalb des Stadiums IIIB wurden in der Zulassungsstudie (CA20977T) im Rahmen der Selektionskriterien zur Definition eines hohen Rezidivrisikos ausgeschlossen [1]. Dieser Aspekt bedingt eine tendenzielle Überschätzung.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung

Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben oder für die eine solche Behandlung geplant war, Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, für die gemäß Zulassung eine solche Therapie grundsätzlich infrage kommt. Daher führt die vom pU vorgenommene Orientierung am bisherigen Versorgungskontext aufgrund der Verfügbarkeit von Checkpointinhibitoren im perioperativen Setting zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation mit hohem Rezidivrisiko.

Das Heranziehen von Anteilen für die perioperative Behandlung auf Basis von Daten zu erhaltenen Therapien aus der bisherigen Versorgung (Datenschnitt 30.06.2024 [8] bzw. Daten bis Dezember 2018 [9]) begründet der pU damit, dass gemäß ihren Charakteristika nicht alle Patientinnen und Patienten mit resezierbaren Tumoren für eine perioperative bzw. neoadjuvante Therapie infrage kommen. Um dies zu untermauern, stützt er sich auf eine Nachauswertung des CRISP-Registers [19] und eine Auswertung der Querschnitterhebung Oncology Dynamic [20]. Diese zeigen laut pU, dass Patientinnen und Patienten mit bestimmten Charakteristika z. B. ausgedehnten Lymphknotenmetastasen (N2) bevorzugt perioperativ oder neoadjuvant behandelt werden.

Die beiden genannten Auswertungen sind zur Untermauerung des Vorgehens des pU in Schritt 5 nicht geeignet. Es ist anzumerken, dass die Unterschiede eher die Versorgungsanteile der vorhandenen Therapieoptionen anzeigen. Wie der pU z. B. ausführt, weisen Patientinnen und Patienten mit perioperativer oder neoadjuvanter Behandlung zwar relativ häufig ausgedehntere Lymphknotenmetastasen (N2) auf. Ausgehend von der Zulassung hingegen kommen aber alle Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] auch Patientinnen und Patienten mit einer N1-Erkrankung oder einer Tumorgroße > 4cm) ebenfalls für eine Behandlung mit der zu bewertenden Therapie infrage. Die vom pU vorgelegten Daten zum Versorgungsgeschehen beziehen sich außerdem auf Zeiträume, zu denen manche Therapieoptionen (insbesondere perioperative Anwendung von Pembrolizumab) noch gar nicht zugelassen waren oder noch nicht lange zur Verfügung standen.

Für die Ermittlung des Anteilswerts der Untergrenze berücksichtigt der pU offenbar ausschließlich Patientinnen und Patienten, die mindestens eine systemische Therapie (und ggf. weitere Therapieoptionen) im neoadjuvanten Setting und direkt anschließend an die Operation eine adjuvante Therapie (keine ausschließliche Radiotherapie) erhalten haben. Gemäß aktueller Leitlinien und Empfehlungen [11,21] werden mittlerweile auch andere Therapien empfohlen. Zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, wird eine kombinierte Immunchemotherapie für die neoadjuvante Therapie empfohlen, wobei aktuell noch unklar ist, welche Patientinnen und Patienten von der adjuvanten Fortführung der Therapie mit einem Checkpointinhibitor profitieren (mögliches Kriterium: komplette pathologische Remission). Zudem kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten auch eine Strahlenchemotherapie als neoadjuvante Therapie infrage kommen. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass im Anteilswert zu Stadium IIIB möglicherweise auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 gemäß UICC, 8. Auflage enthalten sind.

Für die Patientenpopulation aus der Publikation von Shah et al. [9] ist darauf hinzuweisen, dass u. a. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei der Bestimmung des Anteilswerts der Obergrenze berücksichtigt wurden, obwohl diese Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie (CA20977T) ausgeschlossen wurde. Dies führt zu Unsicherheit, da sich die Therapieempfehlungen laut der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ mit Stand von April 2025 [11] je nach EGFR- und ALK-Status unterscheiden. Des Weiteren lässt sich auf Basis der Publikation kein Anteilswert für das Stadium IIIB ermitteln, weshalb der pU den gleichen Anteilswert wie für das Stadium IIIA annimmt. Dies führt zu weiterer Unsicherheit.

Zu den Schritten 7 und 8: Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation basieren ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) [13-15]. Dabei ist die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nur eingeschränkt gewährleistet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für den Vergleich mit den vorliegenden Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation steht das frühere Verfahren zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 [22,23] inklusive des zugehörigen Addendums [24] zur Verfügung. Das aktuelle Anwendungsgebiet ist vergleichbar mit der Population der damaligen Fragestellung 1. Die im früheren Beschluss ausgewiesene Angabe von ca. 3240 bis 3680 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 liegt deutlich höher als die im vorliegenden Dossier ausgewiesene Anzahl (64 bis 397 Patientinnen und Patienten).

Dies ist primär darauf zurückzuführen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen seines Beschlusses keine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vornimmt, bei denen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, und somit diesen Anteilswert (Schritt 6 des damaligen Verfahrens [25]) nicht berücksichtigt. Auch im vorliegenden Verfahren stellt die Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung (Schritt 5 im aktuellen Verfahren) aufgrund der oben beschriebenen Aspekte eine zu starke Einschränkung dar, weshalb auch weiterhin für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die gemäß Zulassung für eine Behandlung infrage kommen, ein Verzicht auf diesen Schritt als geeigneter erscheint. Neben etwas aktuelleren Datengrundlagen (z. B. Schritte 3 und 4) im aktuellen Verfahren ist zudem darauf hinzuweisen, dass der pU im Gegensatz zum vorherigen Verfahren nur Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-Alteration für die Zielpopulation berücksichtigt. Aufgrund der oben beschriebenen Aspekte und im Abgleich mit dem vorangegangenen Verfahren ist von einer Unterschätzung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Verfahren auszugehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

In Anlehnung an sein Vorgehen in Schritt 1 prognostiziert der pU die Inzidenz sowie zusätzlich die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2025 bis 2030. Für die Inzidenz geht der pU insgesamt von einer geringfügigen Abnahme bis zum Jahr 2030 aus, für die 5-Jahres-Prävalenz erwartet er bis zum Jahr 2030 insgesamt einen geringfügigen Anstieg. Er schlussfolgert, dass für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen zu erwarten sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	64–397	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass durch die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine perioperative Therapie erhalten haben oder für die eine solche Behandlung geplant war, Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, für die gemäß Zulassung eine solche Therapie grundsätzlich infrage kommt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 ZA (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Gemäß den Angaben des G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.

Für die Jahrestherapiekosten der platinbasierten Chemotherapie (jeweils in Kombination mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab im neoadjuvanten Setting) macht der pU in Modul 3 ZA Angaben zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed. Diese Kombinationen entnimmt er den Abschnitten 5.1 der Fachinformationen [1,26], wo Informationen zur platinbasierten Chemotherapie in den Zulassungsstudien CA20977T (Nivolumab) und KEYNOTE-671 (Pembrolizumab) zu finden sind. Der pU kombiniert jeweils alle über die beiden Abschnitte 5.1 hinweg identifizierten platinbasierten Chemotherapien mit Nivolumab und Pembrolizumab, unabhängig davon, ob die einzelne platinbasierte Chemotherapie in den Zulassungsstudien mit dem jeweiligen Checkpointinhibitor kombiniert wurde. Der pU argumentiert, dass die Wahl der platinbasierten Chemotherapie im Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht begrenzt sei. Laut Angabe des pU konnten jedoch im Rahmen einer Recherche in verschiedenen Leitlinien bzw. Empfehlungen keine weiteren platinbasierten Chemotherapien mit einem von ihm zugrunde gelegten Behandlungsmodus (4 Gaben, alle 3 Wochen im neoadjuvanten Setting) zur Gabe in Verbindung mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab identifiziert werden. Er nimmt somit an, dass alle von ihm dargestellten Optionen der platinbasierten Chemotherapie gleichermaßen mit Nivolumab und Pembrolizumab kombiniert werden können. Die nachfolgende Darstellung und Bewertung zur platinbasierten Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase erfolgt ausschließlich auf Basis der Angaben des pU.

Für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt der pU, dass die neoadjuvante Therapie vollständig und die adjuvante Therapie teilweise in das 1. Jahr fallen, und stellt die Jahrestherapiekosten entsprechend für das 1. Behandlungsjahr sowie für die Gesamttherapie dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie stimmen mit den Angaben der Fachinformationen [1,26] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu den jeweiligen Zulassungsstudien überein. Demnach werden Nivolumab und Pembrolizumab 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen oder 1-mal alle 6 Wochen für 2 Zyklen (nur Pembrolizumab) verabreicht. In der platinbasierten Chemotherapie geht der pU von 1 Behandlung alle 3 Wochen (Ausnahme: Gemcitabin, 2 Behandlungen alle 3 Wochen) jeweils über insgesamt 4 Zyklen aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Nivolumab und Pembrolizumab decken sich mit den Angaben der Fachinformationen [1,26]. Demnach wird Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlungsphase 1-mal alle 4 Wochen für insgesamt 13 Zyklen (davon laut pU 10 Zyklen im 1. Behandlungsjahr) bzw. wird Pembrolizumab als Monotherapie 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 13 Zyklen oder 1-mal alle 6 Wochen für insgesamt 7 Zyklen (davon laut pU alle Gaben innerhalb des 1. Behandlungsjahres) oder bis zur Progression oder zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität verabreicht.

II 2.2 Verbrauch

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie stimmen mit den Angaben der Fachinformationen [1,26] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu den jeweiligen Zulassungsstudien überein. Demnach wird Nivolumab in einer Dosierung pro Behandlungstag von 360 mg (1-mal alle 3 Wochen) bzw. Pembrolizumab entweder in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) oder von 400 mg (1-mal alle 6 Wochen) verabreicht.

Der vom pU angegebene Verbrauch der platinbasierten Chemotherapie – mit Ausnahme von Carboplatin – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [27] zugrunde und bestimmt hieraus eine KOF von 1,91 m². Dazu geht der pU von einer Dosierung pro Behandlungstag für Cisplatin und Docetaxel von 75 mg/m² KOF, für Gemcitabin von 1000 mg/m² KOF, für Pemetrexed von 500 mg/m² KOF und für Paclitaxel von 175 mg/m² bis 200 mg/m² KOF aus.

Der pU geht bei Carboplatin von einer Spanne auf Grundlage einer Area under the Curve (AUC) 5 oder AUC 6 aus. Für die Berechnung der Dosen anhand der AUC zieht er die Calvert-Formel

unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Der pU schätzt auf Basis des Durchschnittsalters (45,9 Jahre [Frauen] bzw. 43,2 Jahre [Männer]) [28], des durchschnittlichen Körpergewichts (69,2 kg [Frauen] bzw. 85,8 kg [Männer]) [27] und unter Annahme eines durchschnittlichen Serumkreatininwerts von 0,75 mg/dl bei Frauen bzw. 0,9 mg/dl bei Männern [29] eine GFR (auf Basis der Cockcroft-Gault-Formel) von 102,5 ml/min bei Frauen bzw. 128,2 ml/min bei Männern (eigene Berechnung). Anhand dieser berechnet der pU die geschlechterspezifischen Dosen für Carboplatin und zieht anschließend deren Mittelwert von 701,7 mg (bei AUC 5) bzw. von 842,0 mg (bei AUC 6) pro Behandlungstag für die Berechnung der Therapiekosten heran.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Nivolumab bzw. Pembrolizumab stimmen mit den Angaben der Fachinformationen [1,26] überein. Demnach wird Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung pro Behandlungstag von 480 mg (1-mal alle 4 Wochen) bzw. Pembrolizumab als Monotherapie entweder in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) oder von 400 mg (1-mal alle 6 Wochen) verabreicht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2025 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Carboplatin entstehen zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 750 mg niedrigere Kosten als vom pU veranschlagt, da in Summe für die vom pU herangezogenen Wirkstärken geringfügig wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen.

Für Paclitaxel entstehen zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 390 mg niedrigere Kosten als vom pU veranschlagt, da in Summe für die vom pU herangezogenen Wirkstärken geringfügig wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Nivolumab und Pembrolizumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß den Fachinformationen können für beide Wirkstoffe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden [1,26]. So fallen jeweils Kosten für die Infusionstherapie an. Zudem können für Nivolumab weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter) angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Für die platinbasierte Chemotherapie argumentiert der pU gegen eine Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, da diese sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Es sei daher nicht von regelhaften Unterschieden in der Inanspruchnahme der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auszugehen. Dies ist unter der Annahme des pU, dass alle Optionen der platinbasierten Chemotherapie gleichermaßen mit Nivolumab und Pembrolizumab kombiniert werden können, nachvollziehbar. Bei Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie könnten für alle Wirkstoffe gemäß den Fachinformationen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Exemplarisch können für Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für die Prämedikation sowie für Cisplatin Kosten für die Hydrierung (0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese anfallen.

Für Nivolumab und Pembrolizumab veranschlagt der pU für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [30]. Für die platinbasierte Chemotherapie (in Kombination mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab) argumentiert der pU erneut, dass sich auch bezüglich der Kosten gemäß Hilfstaxe keine regelhaften Unterschiede in der Inanspruchnahme ergeben. Sofern die Hilfstaxe veranschlagt wird, entstehen je Therapie höhere Kosten.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Der pU ermittelt für Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlungsphase) und anschließender Monotherapie (adjuvante Behandlungsphase) Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 78 861,92 € bis 82 964,24 € (für das 1. Behandlungsjahr) bzw. von 96 601,52 € bis 100 703,84 € (für die Gesamttherapie), die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel ergeben. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas niedrigeren Kosten für Carboplatin und Paclitaxel, die beim Heranziehen von wirtschaftlicheren Präparaten entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können höher liegen, sofern die Zubereitungen im Zusammenhang mit der platinbasierten Therapie ebenfalls veranschlagt werden (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlungsphase) und anschließender Monotherapie (adjuvante Behandlungsphase) Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 83 156,95 € bis 91 139,66 € (Kosten für das 1. Behandlungsjahr entsprechen Kosten der Gesamttherapie), die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung) + Cisplatin + Gemcitabin bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung) + Carboplatin + Paclitaxel ergeben. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas niedrigeren Kosten für Carboplatin und Paclitaxel, die beim Heranziehen von wirtschaftlicheren Präparaten entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können höher liegen, sofern die Zubereitungen im Zusammenhang mit der platinbasierten Therapie ebenfalls veranschlagt werden (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Zu bewertende Therapie						
Nivolumab + platinbasierte Therapie (neoadjuvant) gefolgt von Nivolumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	1. Jahr: 77 461,92 ^c – 81 564,24 ^d Gesamttherapie: 94 901,52 ^c – 99 003,84 ^d	1. Jahr: 0 Gesamttherapie: 0	1. Jahr: 1400,00 Gesamttherapie: 1700,00	1. Jahr: 78 861,92 ^c – 82 964,24 ^d Gesamttherapie: 96 601,52 ^c – 100 703,84 ^d	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Sofern auch die Hilfstaxe für die platinbasierte Therapie veranschlagt wird, entstehen höhere Kosten.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^e						
Pembrolizumab + platinbasierte Therapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	1. Jahr / Gesamttherapie: 81 456,95 ^{c, f} – 90 239,66 ^{d, g}	1. Jahr / Gesamttherapie: 0	1. Jahr / Gesamttherapie: 900,00 ^g –1700,00 ^f	1. Jahr / Gesamttherapie: 83 156,95 ^{c, f} – 91 139,66 ^{d, g}	Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Sofern auch die Hilfstaxe für die platinbasierte Therapie veranschlagt wird, entstehen höhere Kosten.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
a. Angaben des pU b. Die jeweilige Bewertung erfolgt unter der Annahme des pU, dass alle Optionen der platinbasierten Chemotherapie gleichermaßen mit Nivolumab und Pembrolizumab kombiniert werden können. c. mit Cisplatin und Gemcitabin als platinbasierte Chemotherapie d. mit Carboplatin und Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie e. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. f. basierend auf dem Behandlungsschema: 200 mg alle 3 Wochen (Pembrolizumab) g. basierend auf dem Behandlungsschema: 400 mg alle 6 Wochen (Pembrolizumab) GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert unter anderem individuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen der Patientinnen und Patienten und Kontraindikationen, die den Versorgungsanteil beeinflussen. Seinen Angaben zufolge lässt sich nicht quantifizieren, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten sein wird, die Nivolumab erhalten. Er erwartet, dass die Behandlung mit Nivolumab sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich stattfinden wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 ZA, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. 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 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs>.
4. Destatis. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020: Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 [online]. 2021. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219005.xlsx?__blob=publicationFile&v=7.
5. 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) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
8. A. I. O. Studien. CRISP Satellite NSCLC Stage I-III Interim report 6 - 2024. Database cut: 30.06.2024. Data on file [unveröffentlicht]. 2024.

9. Shah A, Apple J, Belli AJ 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 treatment and research communications 2023; 36: 100742. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100742>.
10. Bristol Myers Squibb. 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; Primary Clinical Study Report for Study CA20977T [unveröffentlicht]. 2023.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2025. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
12. 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) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.
13. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE 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): 1254-1261. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1149>.
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-59_crizotinib-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
16. Destatis. Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. Stand: 20.12.2024 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024.html>.

17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1. Stand: 30. Dezember 2024 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. A. I. O. Studien. CRISP-Sonderauswertung: Charakteristika der Patienten nach Therapiestrategien bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIA-IIIB. Data on file [unveröffentlicht]. 2025.
20. 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 [unveröffentlicht]. 2025.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC) [online]. 2025. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
22. 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) [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_BAnz.pdf.
23. 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) [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); 2. Addendum zum Projekt A24-46 [online]. 2024 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-23>.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-46>.
26. Msd. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>.
27. Destatis. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 (Endergebnisse). 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.
28. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2022) [online]. 2022. URL: https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/Daten/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871_csv.csv?__blob=publicationFile&v=4.
29. Serumkreatinin [online]. 2025. URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
30. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.