

Durvalumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width 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 segment of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-98

Version: 1.0

Stand: 27.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2119

DOI: 10.60584/A25-98

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.07.2025

Interne Projektnummer

A25-98

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-98>

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. Durvalumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-98>.

Schlagwörter

Durvalumab, Karzinom, nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03800134, NCT03425643

Keywords

Durvalumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03800134, NCT03425643

Medizinisch-fachliche Beratung

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis, Duisburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Dominik Schierbaum
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi

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
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung ist angezeigt bei Erwachsenen mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-Mutationen oder anaplastische Lymphomkinase-Translokationen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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 Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als 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 30.07.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, 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 Dossievorlagen 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Sohrab, Sebastian	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

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.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten	I.16
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.24
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.25
I 6 Literatur.....	I.26
I Anhang A Suchstrategien.....	I.29
I Anhang B Studiencharakteristika der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien	I.31
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.37

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) ...	I.6
Tabelle 3: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) .	I.13
Tabelle 5: EGFR-Mutationsstatus und ALK-Translokationsstatus der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich vorgelegten Populationen der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671	I.20
Tabelle 6: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671	I.31
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671	I.34

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EFS	Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten rat sarcoma
mITT	modifizierte Intention to treat
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
TPS	Tumor Proportion Score

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 Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als 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 30.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutationen oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokationen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	- neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder - neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt lediglich 1 der 2 vom G-BA benannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie: die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab. Er begründet seine Festlegung dahingehend, dass im Gegensatz zu Nivolumab nur Pembrolizumab (wie auch Durvalumab) für die perioperative, also neoadjuvante und adjuvante Behandlung zugelassen ist und in der Versorgung die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung bereits vor Therapiebeginn getroffen werden müsse. Die Festlegung des pU auf 1 der vom G-BA benannten Therapieoptionen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU aus den beiden vom G-BA bestimmten Alternativen der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie 1 Vergleichstherapieoption auswählen kann.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Auf der Interventionsseite identifiziert der pU die Studie AEGEAN, auf der Vergleichsseite die Studie KEYNOTE 671.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist allerdings für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vorgelegte Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 zu Pembrolizumab nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Vom pU vorgelegte Daten und Vorgehen des pU

Studie AEGEAN

Die Studie AEGEAN ist eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC des Stadiums IIA bis IIIB (N2). Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Vor Protokollversion 4 vom 15.04.2021 konnten sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in die Studie AEGEAN eingeschlossen werden. Mit Protokollversion 4 vom 15.04.2021 wurden entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet von Durvalumab nur noch Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen. Damit einhergehend wurden bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation von den primären Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen (modifizierte-Intention-to-treat[MITT]-Population).

Die Studie AEGEAN umfasst eine globale Kohorte und eine so bezeichnete China-Kohorte, nachfolgend als Erweiterungskohorte bezeichnet. Da zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers gemäß pU nur Angaben zur globalen Kohorte vorliegen, beziehen sich nachfolgende Angaben auf die globale Kohorte.

In die Studie AEGEAN wurden in die globale Kohorte insgesamt 802 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (N = 400) oder Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant) (N = 402) zufällig zugeteilt. Die MITT-Population (Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation) umfasst 366 zw. 374 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 48 Wochen (12 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde.

Primäre Endpunkte der Studie AEGEAN sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben

Studie KEYNOTE 671

Die Studie ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt, der pU war allerdings nicht Sponsor dieser Studie. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war nicht vorgeschrieben. Demnach konnten in die Studie sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen werden. Gemäß

Protokoll Amendment 5 vom 18.07.2019 sollte eine Dokumentation des Mutations- bzw. Translokationsstatus, falls vorhanden, erfolgen.

In die Studie KEYNOTE 671 wurden insgesamt 797 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine cisplatinbasierte Chemotherapie. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 671 sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vorgehen des pU

Der pU legt basierend auf den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 einen adjustierten indirekten Vergleich zu Durvalumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Der pU begründet die Einschränkung auf cisplatinbasierte Chemotherapien damit, dass in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich cisplatinbasierte Chemotherapien verabreicht wurden und so ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed) durchgeführt werden kann.

Auf der Interventionsseite zieht der pU entsprechend die Teilpopulation der mITT-Population der Studie AEGEAN heran, für die vor Randomisierung eine cisplatinbasierte Chemotherapie durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt festgelegt wurde (N = 100 vs. N = 96). Die Teilpopulation umfasst sowohl Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation als auch Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus.

Auf der Vergleichsseite zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 heran. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war in der Studie wie bereits beschrieben nicht vorgeschrieben. Der pU beschreibt im Dossier, dass in der Studie KEYNOTE 671 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei ca. 3 % und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus bei ca. 70 % liegt. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind nur Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation umfasst. Der pU geht davon aus, dass im Allgemeinen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation bei maximal 5 % und mit einer EGFR-Mutation bei maximal 14 % und damit insgesamt bei maximal 19 % liegt. Daher sei davon auszugehen, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Studie KEYNOTE 671 bei weniger als 20 % liege. Gemäß pU sind die Populationen der Studie AEGEAN und KEYNOTE 671 bezüglich der EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hinreichend vergleichbar.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die Population der zu bewertenden Fragestellung sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Für die vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 liegen für einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten keine Angaben zum EGFR-Mutationsstatus (69 % versus 64 %) und ALK-Translokationsstatus (71 % vs. 65 %) vor. Somit ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit tatsächlich vorliegender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, und die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, in der vorgelegten Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 unklar. Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation liegen nicht vor.

Die Annahme des pU, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 bei < 20 % liege, ist auf Basis der vorliegenden Angaben nicht sachgerecht.

Die Angaben zur Häufigkeit von EGFR-Mutationen in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus 2 deutschen Populationen (CRISP-Register und REASON-Studie) bei größtenteils nicht plattenepitheliale metastasiertem NSCLC sowie einer europäischen Population, zu der keine Angaben zu Tumor- oder Patientencharakteristika vorliegen. Eine Übertragung des Anteils von 14 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (siehe oben) auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 ist nicht sachgerecht. Die EGFR-Mutationshäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC variiert stark nach Charakteristika der Patientinnen und Patienten sowie Tumorcharakteristika. So ist von teils wesentlich höheren EGFR-Mutationsraten auszugehen bei nicht-plattenepitheliale NSCLC

im Vergleich mit plattenepithelialem NSCLC, Asiaten im Vergleich mit Kaukasiern, Nichtraucher im Vergleich mit früheren Rauchern oder Rauchern, Frauen im Vergleich mit Männern und älteren im Vergleich mit jüngeren Patientinnen und Patienten. Angaben insbesondere zu den genannten Patienten- bzw. Tumorcharakteristika in der großen Teilpopulation mit unbekanntem EGFR-Mutationsstatus der Studie KEYNOTE 671, die ggf. eine bessere Abschätzung der EGFR-Mutationshäufigkeit in der Gesamtpopulation erlauben, liegen nicht vor.

Die Angaben zur Häufigkeit des ALK-Translokationsstatus in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus dem deutschen CRISP-Register und einer Metaanalyse anhand europäischer NSCLC-Populationen. ALK-Translokationen treten im Vergleich mit EGFR-Mutationen insgesamt wesentlich seltener auf. Unterschiede in der Häufigkeit nach einzelnen Patienten- und Tumorcharakteristika werden allerdings auch für ALK-Translokationen bei fortgeschrittenem NSCLC berichtet. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 gering ist, ist eine Abschätzung des Anteils anhand der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Zusammenfassend ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet, da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, aufgrund des hohen Anteils mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus unklar ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^{a, b, c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	- neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder - neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutationen oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokationen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	▪ neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab und bestimmt lediglich 1 der 2 vom G-BA benannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie: die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter

Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab. Er begründet seine Festlegung dahingehend, dass im Gegensatz zu Nivolumab nur Pembrolizumab (wie auch Durvalumab) für die perioperative, also neoadjuvante und adjuvante Behandlung zugelassen ist und in der Versorgung die Entscheidung für eine mögliche perioperative Behandlung bereits vor Therapiebeginn getroffen werden müsse. Die Festlegung des pU auf 1 der vom G-BA benannten Therapieoptionen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bleibt für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU aus den beiden vom G-BA bestimmten Alternativen der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie 1 Vergleichstherapieoption auswählen kann.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab (Stand zum 27.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab (letzte Suche am 27.05.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab (letzte Suche am 13.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 14.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich [2] über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Auf der Interventionsseite identifiziert der pU die Studie AEGEAN [3,4], auf der Vergleichsseite die Studie KEYNOTE 671 [5,6].

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist allerdings für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die vorgelegte Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 zu Pembrolizumab nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht.

Nachfolgend werden zunächst die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien beschrieben und anschließend begründet, warum die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für einen adjustierten indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet ist.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

Studie AEGEAN

Die Studie AEGEAN ist eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC des Stadiums IIA bis IIIB (N2). Die Bestimmung des EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus war grundsätzlich für einen Studieneinschluss vorgeschrieben. Ausgenommen von einer Bestimmung waren Patientinnen und Patienten mit Kirsten-rat-sarcoma(KRAS)-Mutationen (keine EGFR-Mutations- oder ALK-Translokationsbestimmung notwendig) sowie bei plattenepitheliales Karzinom (keine ALK-Translokationsbestimmung notwendig). Vor Protokollversion 4 vom 15.04.2021 konnten sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in die Studie AEGEAN eingeschlossen werden. Mit Protokollversion 4 vom 15.04.2021 wurden entsprechend dem final zugelassenen Anwendungsgebiet von Durvalumab nur noch Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen. Damit einhergehend wurden bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation von den primären Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen (modifizierte-Intention-to-treat[mITT]-Population). Für die Patientinnen und Patienten musste zum Zeitpunkt des Screenings eine Lobektomie, Sleeve-Resektion oder Bilobektomie infrage gekommen sein. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Pneumonektomie, Segmentektomie oder Keilresektion geplant war, waren ausgeschlossen. Weiteres Ausschlusskriterium war ein Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) > 1.

Die Studie AEGEAN umfasst eine globale Kohorte und eine so bezeichnete China-Kohorte, nachfolgend als Erweiterungskohorte bezeichnet. Gemäß Angaben des pU lagen Ergebnisse

basierend auf der Erweiterungskohorte zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers noch nicht vor. Entsprechend berücksichtigt der pU in seinem Dossier nur die Ergebnisse der globalen Kohorte.

In die Studie AEGEAN wurden in die globale Kohorte insgesamt 802 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (N = 400) oder Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant) (N = 402) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II vs. Stadium III) und Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % vs. TPS ≥ 1 %). Die mITT-Population (Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation) umfasst 366 zw. 374 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab [7]. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Diese war bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Festlegung des Chemotherapie-Regimes erfolgte vor Randomisierung. Bei fehlender Verträglichkeit von Cisplatin konnten die Patientinnen und Patienten zu jedem Zeitpunkt von Cisplatin auf Carboplatin umgestellt werden. Die operative Entfernung des Tumors sollte innerhalb von 40 Tagen nach der letzten neoadjuvanten Dosis erfolgen. Nach erfolgter R0- oder R1-Resektion gingen die Patientinnen und Patienten in die adjuvante Behandlungsphase über. Operierte Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf (gemäß lokalen Standards) innerhalb von 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. Die adjuvante Therapie sollte innerhalb von 10 Wochen nach dem operativen Eingriff beginnen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 48 Wochen (12 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab [7], während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde. Die Studienbehandlung erfolgte grundsätzlich bis zur Krankheitsprogression (neoadjuvant) oder zum lokalen oder fernen Rezidiv (adjuvant), nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Rückzug der Einwilligung. Bei einer mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) bestätigten radiologischen Krankheitsprogression in der neoadjuvanten Behandlungsphase war die Fortführung der Therapie möglich, sofern die Prüferärztin oder der Prüferarzt weiterhin von einer Resektabilität des Tumors ausging.

Primäre Endpunkte der Studie AEGEAN sind das ereignisfreie Überleben (EFS) und das pathologische vollständige Ansprechen. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bisher liegen für die laufende Studie AEGEAN 3 präspezifizierte Datenschnitte zum 14.01.2022, 10.11.2022 und 10.05.2024 vor. Gemäß Angaben im EPAR soll die finale Analyse für das Gesamtüberleben im 2. Quartal 2029 erfolgen [8].

Die Charakteristika der Studie AEGEAN sind in I Anhang B dargestellt.

Studie KEYNOTE 671

Die Studie ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt [9], der pU war allerdings nicht Sponsor dieser Studie. Bei der Studie handelt es sich um eine laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließendem Placebo (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines Pancoast-Tumors, eines großzellig neuroendokrinen Lungenkarzinoms oder eines sarkomatösen Tumors. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war nicht vorgeschrieben. Demnach konnten in die Studie sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen werden. Gemäß Protokoll Amendment 5 vom 18.07.2019 (15 Monate nach Studienstart) sollte eine Dokumentation des Mutations- bzw. Translokationsstatus, falls vorhanden, erfolgen.

In die Studie KEYNOTE 671 wurden insgesamt 797 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach den Merkmalen Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %), Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial) und Region (Ostasien vs. Rest der Welt) stratifiziert.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über bis zu 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab [10]. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Diese war bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit

Pemetrexed. Die operative Entfernung des Tumors erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Nach erfolgter R0-Resektion gingen die Patientinnen und Patienten in die adjuvante Behandlungsphase über. Operierte Patientinnen und Patienten mit positiven Rändern des Resektats, extrakapsulärem Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegender Resterkrankung sowie Patientinnen und Patienten, die nicht wie geplant operiert werden konnten, sollten vor Beginn der adjuvanten Behandlungsphase eine Strahlentherapie erhalten. Die adjuvante Therapie sollte 4 bis 12 Wochen nach dem operativen Eingriff bzw. 2 bis 4 Wochen nach der Strahlentherapie beginnen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase maximal bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab [10], während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde.

Die Behandlung erfolgte bis zum Abschluss der protokollgemäßen Therapie, bis zur Krankheitsprogression (neoadjuvant) oder zum Rezidiv (adjuvant), Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aufgrund einer ärztlichen Entscheidung bzw. der Entscheidung der Patientin oder des Patienten.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 671 sind das EFS sowie das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bisher liegen für die laufende Studie KEYNOTE 671 2 geplante Interimsanalysen zum Datenschnitt 29.07.2022 bzw. Datenschnitt 10.07.2023 vor. Der finale Datenschnitt erfolgt, nachdem etwa 386 Patientinnen und Patienten verstorben sind und wird etwa 96 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten erwartet.

Die Charakteristika der Studie KEYNOTE 671 sind in I Anhang B dargestellt.

Vorgehen des pU

Der pU legt basierend auf den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 einen adjustierten indirekten Vergleich zu Durvalumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit cisplatinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung über den Brückenkompator Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor. Der pU begründet die Einschränkung auf cisplatinbasierte Chemotherapien damit, dass in der Studie KEYNOTE 671 ausschließlich cisplatinbasierte Chemotherapien verabreicht wurden und so ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator cisplatinbasierte Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin bzw. Cisplatin + Pemetrexed) durchgeführt werden kann. Der pU zieht zu beiden

Studien jeweils den letzten verfügbaren Datenschnitt heran (Studie AEGEAN: 10.05.2024; Studie KEYNOTE 671: 10.07.2023).

Auf der Interventionsseite zieht der pU entsprechend die Teilpopulation der mITT-Population der Studie AEGEAN heran, für die vor Randomisierung eine cisplatinbasierte Chemotherapie durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt festgelegt wurde (N = 100 vs. N = 96). Der pU bezeichnet die Population als Cisplatin-Population. Die Teilpopulation umfasst sowohl Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation als auch Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Mutations- und ALK-Translokationsstatus (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: EGFR-Mutationsstatus und ALK-Translokationsstatus der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich vorgelegten Populationen der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) vs. Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + cisplatinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)	
	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab	Placebo	Pembrolizumab	Placebo
	N ^a = 100	N ^a = 96	N = 397	N = 400
EGFR-Mutationsstatus, n (%)				
ja	0 (0)	0 (0)	14 (4)	19 (5)
nein	92 (92)	88 (92)	111 (28)	124 (31)
fehlend	8 (8) ^b	8 (8) ^b	272 (69)	257 (64)
ALK-Translokationsstatus, n (%)				
ja	0 (0)	0 (0)	12 (3)	9 (2)
nein	81 (81)	75 (78)	104 (26)	132 (33)
fehlend	19 (19) ^c	21 (22) ^c	281 (71)	259 (65)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten ohne dokumentierte EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und für die vor Randomisierung eine cisplatinbasierte Chemotherapie durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt festgelegt wurde				
b. nicht getestet (plattenepitheliale Histologie)				
c. davon n = 18 im Interventionsarm versus n = 21 im Vergleichsarm nicht getestet (plattenepitheliale Histologie) und n = 1 im Interventionsarm unbekannt				
ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Auf der Vergleichsseite zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 heran. Eine Testung auf EGFR-Mutationen bzw. ALK-Translokationen im Tumorgewebe war in der

Studie wie bereits beschrieben nicht vorgeschrieben. Der pU beschreibt im Dossier, dass in der Studie KEYNOTE 671 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei ca. 3 % und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus bei ca. 70 % liegt. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind nur Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation umfasst. Der pU geht unter Zitierung der Tragenden Gründe zu den Verfahren Atezolizumab und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab beim EGFR / ALK-negativen NSCLC [11,12] davon aus, dass im Allgemeinen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation bei maximal 5 % und mit einer EGFR-Mutation bei maximal 14 % und damit insgesamt bei maximal 19 % liegt. Daher sei davon auszugehen, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Studie KEYNOTE 671 bei weniger als 20 % liege. Des Weiteren zeige sich für die beiden Subgruppenmerkmale ALK-Translokation und EGFR-Mutation keine Effektmodifikation. Zusammenfassend sind gemäß pU die Populationen der Studie AEGEAN und KEYNOTE 671 bezüglich der EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hinreichend vergleichbar.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für adjustierten indirekten Vergleich nicht relevant

Die Population der zu bewertenden Fragestellung sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Für die vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 liegen für einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten keine Angaben zum EGFR-Mutationsstatus (69 % versus 64 %) und ALK-Translokationsstatus (71 % vs. 65 %) vor (siehe Tabelle 5). Somit ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit tatsächlich vorliegender EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die damit nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, in der vorgelegten Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 unklar. Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation liegen nicht vor.

Die Annahme des pU, dass der maximale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation oder EGFR-Mutation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 bei < 20 % liege, ist auf Basis der vorliegenden Angaben nicht sachgerecht.

Die Angaben zur Häufigkeit von EGFR-Mutationen in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus 2 deutschen Populationen (CRISP-Register und REASON-Studie) bei größtenteils nicht plattenepithelialem metastasiertem NSCLC [13,14] sowie einer europäischen Population, zu der keine Angaben zu Tumor- oder Patientencharakteristika vorliegen [15]. Eine Übertragung des Anteils von 14 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation (siehe oben) auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 ist nicht sachgerecht. Die

EGFR-Mutationshäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC variiert stark nach Charakteristika der Patientinnen und Patienten sowie Tumorcharakteristika. So ist von teils wesentlich höheren EGFR-Mutationsraten auszugehen bei nicht-plattenepithelialem NSCLC im Vergleich mit plattenepithelialem NSCLC, Asiaten im Vergleich mit Kaukasiern, Nichtraucher im Vergleich mit früheren Rauchern oder Rauchern, Frauen im Vergleich mit Männern und älteren im Vergleich mit jüngeren Patientinnen und Patienten [15-17]. Beispielsweise werden EGFR-Mutationsraten bei asiatischen Patientinnen und Patienten, die einen Anteil von 31 % in der Studie KEYNOTE 671 ausmachen, von 28 % bis zu 73 % berichtet [17]. Angaben insbesondere zu den genannten Patienten- bzw. Tumorcharakteristika in der großen Teilpopulation mit unbekanntem EGFR-Mutationsstatus der Studie KEYNOTE 671, die ggf. eine bessere Abschätzung der EGFR-Mutationshäufigkeit in der Gesamtpopulation erlauben, liegen nicht vor.

Die Angaben zur Häufigkeit des ALK-Translokationsstatus in den vom pU im Dossier zitierten Quellen stammen aus dem deutschen CRISP-Register und einer Metaanalyse anhand europäischer NSCLC-Populationen [13,18]. ALK-Translokationen treten im Vergleich mit EGFR-Mutationen insgesamt wesentlich seltener auf. Unterschiede in der Häufigkeit nach einzelnen Patienten- und Tumorcharakteristika werden allerdings auch für ALK-Translokationen bei fortgeschrittenem NSCLC berichtet [19]. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Translokation in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 gering ist, ist eine Abschätzung des Anteils anhand der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Der pU argumentiert darüber hinaus, dass sich für die beiden Subgruppenmerkmale EGFR-Mutation und ALK-Translokation keine Effektmodifikationen in der Studie KEYNOTE 671 zeigen. Die entsprechenden Analysen in Modul 4 A im Bewertungsverfahren zu Pembrolizumab sind aber insofern nicht aussagekräftig, da in den entsprechenden Interaktionstests die große Gruppe der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus mit eingeht [20]. Davon unbenommen liegt in der Studie KEYNOTE 671 lediglich bei 4 % vs. 5 % der Patientinnen und Patienten eine EGFR-Mutation und bei 3 % vs. 2 % eine ALK-Translokation vor, sodass es aufgrund der geringen Fallzahlen schwer ist, eine mögliche Effektmodifikation für die beiden Subgruppenmerkmale festzustellen. Im Gegensatz zur Einschätzung des pU wird die im Vergleich zur ALK-Translokation häufiger auftretende EGFR-Mutation zumindest zum fortgeschrittenen NSCLC in Metaanalysen als Effektmodifikator bei Checkpoint-Inhibitoren beschrieben [21,22]. Ob das auch für das vorliegende Anwendungsgebiet gilt, ist unklar.

Zusammenfassend ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet, da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen,

aufgrund des hohen Anteils mit unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus unklar ist.

Anmerkung zum Anteil Patientinnen und Patienten mit unbekannter EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie AEGEAN

Für die vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation der Studie AEGEAN (Cisplatin-Population) ist anzumerken, dass ebenfalls für einige Patientinnen und Patienten keine Angaben zum EGFR-Mutationsstatus (jeweils 8 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm) und zum ALK-Translokationsstatus (19 % vs. 22 % der Patientinnen und Patienten) vorliegen (siehe Tabelle 5). Gemäß Studienprotokoll musste keine Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus bei vorliegender KRAS-Mutation und keine Bestimmung des ALK-Translokationsstatus bei vorliegender KRAS-Mutation oder plattenepithelialer Tumorphistologie erfolgen. Gemäß Studienunterlagen handelt es sich bei den Patientinnen und Patienten mit fehlenden Angaben bis auf 1 Patientin oder Patient um Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie. Aufgrund des weitaus selteneren Vorkommens von EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen bei plattenepitheliale NSCLC im Vergleich mit nicht plattenepitheliale NSCLC [15] sowie des ohnehin seltenen Vorkommens von ALK-Mutationen insgesamt [19] ist im Gegensatz zur Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 davon auszugehen, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie AEGEAN kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen wurde, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^{a,b,c}
Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	- neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder - neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht der des pU. Dabei zieht der pU den vorgelegten indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzen heran.

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. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
3. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. Clin Lung Cancer 2022; 23(3): e247-e251. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.010>.
4. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2023; 389(18): 1672-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875>.
5. Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2023; 389(6): 491-503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>.
6. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2024; 404(10459): 1240-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01756-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01756-2).
7. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Imfinzi; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 01.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. 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>.
10. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. 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.
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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf.
13. 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>.
14. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE 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 Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24(8): 1254-1261. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1149>.
15. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2016; 7(48): 78985-78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
16. Soo RA, Reungwetwattana T, Perroud HA et al. Prevalence of EGFR Mutations in Patients With Resected Stages I to III NSCLC: Results From the EARLY-EGFR Study. J Thorac Oncol 2024; 19(10): 1449-1459. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.06.008>.
17. Melosky B, Kambartel K, Hantschel M et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Mol Diagn Ther 2022; 26(1): 7-18. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00563-1>.
18. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/dossier>.

19. Allen TC, Xiao Y, Yang B et al. Anaplastic lymphoma kinase rearrangement prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in the United States: retrospective real world data. *Oncotarget* 2021; 12(23): 2308-2315.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28114>.
20. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/#dossier>.
21. Khan M, Lin J, Liao G et al. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(33): e11936.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011936>.
22. Wang S, Hao J, Wang H et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1457600.
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1457600>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab

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](durvalumab OR MEDI-4736) AND (cisplatin OR carboplatin)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(durvalumab* OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI4736) AND (cisplatin* OR carboplatin*) AND ((non-small cell lung cancer*) OR nsclc)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
durvalumab, MEDI-4736, MEDI4736 [Contain any of these terms]; lung [contain all of these terms]
durvalumab, MEDI-4736, MEDI4736 [Contain any of these terms], nsclc [contain all of these terms]

Suche zu Pembrolizumab

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](Pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (cisplatin OR carboplatin) AND AREA[Phase](PHASE3 OR PHASE4 OR NA) AND AREA[StudyType](INTERVENTIONAL)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(pembrolizumab* OR (MK 3475) OR MK3475 OR MK-3475 OR (SCH 900475) OR SCH900475 OR SCH-900475) AND (cisplatin* OR carboplatin*) AND ((non-small cell lung cancer*) OR nsclc)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
pembrolizumab, MK-3475, MK3475 [contain any of these]; non-small [contain all of these terms]
pembrolizumab,MK-2475, MK2475 [contain any of these], nsclc [contain all of these terms]

I Anhang B Studiencharakteristika der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)						
AEGEAN	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem resezierbarem ^b NSCLC im Stadium IIA bis IIIB (N2) ^c ▪ ohne EGFR-Mutation oder ALK- Translokation ^d ▪ ECOG-PS ≤ 1	Durvalumab (N = 400) ▪ neoadjuvant: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie^e ▪ Operation ▪ adjuvant: Durvalumab Placebo (N = 402) ▪ neoadjuvant: Placebo + platinbasierte Chemotherapie^e ▪ Operation ▪ adjuvant: Placebo davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^f : Durvalumab (n = 100) Placebo (n = 96)	Screening: bis zu 28 Tagen Behandlung: ▪ neoadjuvant: bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) ▪ Operation: innerhalb von 40 Tagen nach der letzten neoadjuvanten Dosis ▪ adjuvant: Beginn innerhalb von 10 Wochen nach Operation; bis zu 48 Wochen (12 Zyklen) ▪ oder bis zur Krankheitsprogression (neoadjuvant) oder zum lokalen oder fernen Rezidiv (adjuvant), nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Rückzug der Einwilligung Beobachtung: endpunktspezifisch, bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligung	183 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA und Vietnam 12/2018–laufend Datenschnitte: 14.01.2022 ^g 10.11.2022 ^h 10.05.2024 ⁱ	primär: EFS, pathologisches vollständiges Ansprechen sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)						
KEYNOTE 671	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC im Stadium IIA bis IIIB (N2) ^c ▪ ECOG-PS ≤ 1	Pembrolizumab (N = 397) ▪ neoadjuvant: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^j ▪ Operation ▪ adjuvant: Pembrolizumab Placebo (N = 400) ▪ neoadjuvant: Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^j ▪ Operation ▪ adjuvant: Placebo	Screening: bis zu 28 Tagen Behandlung: ▪ neoadjuvant: bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) ▪ Operation: innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis ▪ adjuvant: Beginn innerhalb von 4–12 Wochen nach Operation; bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) ▪ oder bis zur Krankheitsprogression (neoadjuvant) oder zum Rezidiv (adjuvant), nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, oder Rückzug der Einwilligung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung oder Ende der Studie	227 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Estland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 04/2018 – laufend Datenschnitte: 29.07.2022 ^k 10.07.2023 ^l	primär: EFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A. b. Zum Zeitpunkt des Screenings Eignung für eine Lobektomie, Sleeve-Resektion oder Bilobektomie; Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Pneumonektomie, Segmentektomie oder Keilresektion geplant war, waren ausgeschlossen. c. Stadieneinteilung erfolgte nach IASLC, 8. Auflage d. Ausschlusskriterium mit Protokollversion 4 vom 15.04.2021 eingeführt. Damit einhergehend wurden gemäß Protokoll bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation von den primären Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen (mITT-Population). e. Carboplatin + Paclitaxel oder Cisplatin + Gemcitabin (plattenepitheliale Histologie) bzw. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (nicht plattenepitheliale Histologie) f. Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit nachgewiesener EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (n = 34 im Interventionsarm und n = 28 im Vergleichsarm mit entsprechender Mutation bzw. Translokation). Darüber hinaus wurde die Studienpopulation für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, für die vor Randomisierung eine cisplatinbasierte Chemotherapie durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt festgelegt wurde. g. Interimsanalyse zum pathologischen vollständigen Ansprechen, geplant nach Randomisierung von ca. 800 Patientinnen und Patienten und nachdem ca. 400 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (mITT-Population) eine Nachbeobachtung von ca. 7 Monaten hatten h. 1. EFS Interimsanalyse, geplant nach 224 Ereignissen i. 2. EFS Interimsanalyse, geplant nach 296 Ereignissen j. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht plattenepithelialer Histologie) k. präspezifizierte, ereignisgesteuerte Interimsanalyse nach 326 Ereignissen im primären Endpunkt EFS l. präspezifizierte, ereignisgesteuerte Interimsanalyse nach 416 Ereignissen im primären Endpunkt EFS ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; mITT: modifizierte Intention to treat; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)		
AEGEAN	<u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage): ▪ Durvalumab 1500 mg i. v.^a an Tag 1 + ▪ histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie^b: ▫ plattenepitheliale Histologie: - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Gemcitabin 1250 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 oder - Carboplatin (AUC 6) i. v. an Tag 1 + - Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 ▫ nicht plattenepitheliale Histologie: - Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 oder Carboplatin (AUC 5) i. v. an Tag 1 <u>Operation^c</u> <u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 12 Zyklen (jeweils 28 Tage): ▪ Durvalumab 1500 mg i. v.^a an Tag 1	<u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage): ▪ Placebo i. v. an Tag 1 + ▪ histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie^b: ▫ plattenepitheliale Histologie: - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Gemcitabin 1250 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 oder - Carboplatin (AUC 6) i. v. an Tag 1 + - Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 ▫ nicht plattenepitheliale Histologie: - Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 oder Carboplatin (AUC 5) i. v. an Tag 1 <u>Operation^c</u> <u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 12 Zyklen (jeweils 28 Tage): ▪ Placebo i. v. an Tag 1
Dosisanpassungen: ▪ Durvalumab / Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt; Behandlungsunterbrechung aufgrund von Toxizität möglich ▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformation bzw. lokalen Standards erlaubt; bei Unverträglichkeiten konnte zu jedem Zeitpunkt zwischen einer Cisplatin-Therapie und einer Carboplatin-Therapie gewechselt werden ▪ Bei Abbruch / Unterbrechung einer Therapiekomponente (Durvalumab / Placebo oder Chemotherapie) in der neoadjuvanten Therapiephase konnte die andere Komponente fortgesetzt werden.		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Vorbehandlung - Immuntherapie: monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1, PD-L1 oder PD-L2 (ausgenommen therapeutische Impfstoffe gegen Krebserkrankungen) - Chemotherapie, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung, Prüfpräparate - Strahlentherapie von mehr als 30 % des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation - größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation - Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (Ausnahme: intranasale, inhalierte, topische Steroide oder lokale Steroidinjektion, systemische Kortikosteroide < 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) Nicht erlaubte Begleitbehandlung - andere Krebsmedikamente - andere monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1 - andere Chemo-, Strahlen- und Immuntherapien - biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung - Immunsuppressiva einschließlich systemische Kortikosteroide ≥ 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent, ausgenommen Steroide zur Behandlung von Hypersensitivität und Toxizität - Methotrexat, Azathioprin und Tumornekrosefaktor-α-Blocker - EGFR-Tyrosinkinase-inhibitoren	
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant)		
KEYNOTE 671	<u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage): - Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 + - histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 (plattenepitheliale Histologie) oder - Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 (nicht plattenepitheliale Histologie) <u>Operation^d</u> <u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 13 Zyklen (jeweils 21 Tage): - Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1	<u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage): - Placebo i. v. an Tag 1 + - histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie - Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 + - Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 (plattenepitheliale Histologie) oder - Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 (nicht plattenepitheliale Histologie) <u>Operation^d</u> <u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 13 Zyklen (jeweils 21 Tage): - Placebo i. v. an Tag 1

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Dosisanpassungen: ▪ Pembrolizumab / Placebo: keine Dosisanpassung erlaubt; Behandlungsunterbrechung war möglich ▪ platinbasierte Chemotherapie: ≤ 2 Dosisanpassungen je Wirkstoff erlaubt, eine erneute Eskalation danach war nicht erlaubt^e ▪ Bei Abbruch einer Therapiekomponente (Pembrolizumab / Placebo oder Chemotherapie) in der neoadjuvanten Therapiephase konnte die andere Komponente fortgesetzt werden. Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ anti-PD-1, anti-PD-L1 bzw. anti-PD-L2 Wirkstoffe oder ein anderer gegen co-inhibitorische T-Zell-Rezeptoren gerichteter Wirkstoff ▪ jegliche systemische Krebstherapie ▪ eine Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapien ▪ andere Chemo-, Strahlen- und Immuntherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung), ausgenommen für die Behandlung von immunvermittelten UEs oder als Prä-/Postmedikation für eine in der Studie angewendete Chemotherapie oder bei infusionsbedingten Reaktionen ▪ Lebendimpfstoffe ▪ prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren während einer Strahlentherapie	
	a. gewichtsabhängige Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg: 20 mg/kg alle 3 oder 4 Wochen, bis ein Körpergewicht von > 30 kg erreicht wird b. Die platinbasierte Kombinationschemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt patientenindividuell ausgewählt. c. Operierte Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf (gemäß lokalen Standards) innerhalb von 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. Die adjuvante Behandlungsphase musste innerhalb von 10 Wochen nach der Operation bzw. 3 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen. d. Operierte Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegende Resterkrankung) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. Ebenso sollten Patientinnen und Patienten, welche nicht wie geplant operiert werden konnten eine Strahlentherapie erhalten. In beiden Fällen musste die adjuvante Behandlungsphase innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen. Patientinnen und Patienten mit lokaler Krankheitsprogression, metastatischer Erkrankung oder Rezidiv beendeten die Studienbehandlung und gingen in die Nachbeobachtungsphase über. e. Eine Dosisanpassung gemäß der jeweiligen Fachinformation konnte beide Wirkstoffkomponenten gleichzeitig oder einen einzelnen Wirkstoff separat umfassen. Bei einer Unterbrechung von > 1 Wirkstoff der platinbasierten Chemotherapie sollten alle Therapien unterbrochen werden. Bei Bedarf einer dritten Dosisanpassung eines Wirkstoffs wurde dieser abgesetzt. AUC: area under the curve; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / -L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

I Anhang C 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.

„Die Behandlung mit IMFINZI® muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 1500 mg in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen vor der Operation und anschließend 1500 mg als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen nach der Operation. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Bei älteren Patient:innen (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Weder bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patient:innen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI® empfohlen. Daten von Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von Pneumonitis und Strahlenpneumonitis sowie immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Ausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patient:innen sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Bei Patient:innen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patient:innen ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Die Anwendung von systemischen Cortikosteroiden, ausgenommen systemische Cortikosteroide in physiologischer Dosis (≤10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes

Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. “

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 A, 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.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.14	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, 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.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

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
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 Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union für International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 [1]. Demnach ist Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische Lymphomkinase(ALK)-Translokationen angezeigt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko unter Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab [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].

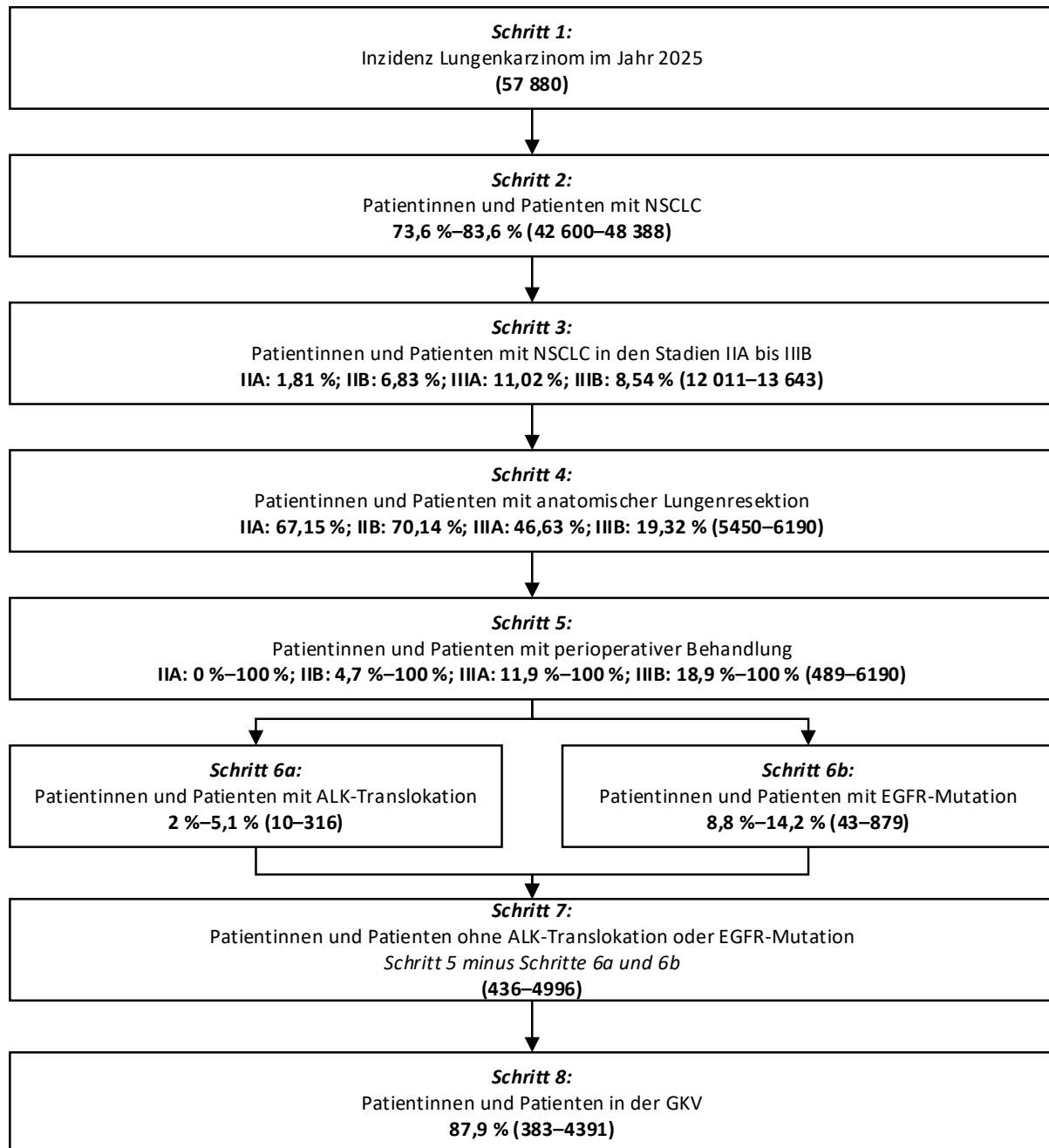
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten. Als Therapieziele beschreibt er eine Reduktion der Rückfallraten, eine Verlängerung des Überlebens und den bestmöglichen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie.

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)

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten der Jahre 2015 bis 2022 [3]. Mittels linearer Regression prognostiziert er für das Jahr 2025 eine rohe Inzidenzrate von 59,2 Neuerkrankungen je 100 000 Frauen bzw. 77,8 Neuerkrankungen je 100 000 Männer. Die Inzidenzraten überträgt er anschließend auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4]. Auf dieser Grundlage schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 57 880 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 das abgeschlossene Verfahren zu Pembrolizumab in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [5] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Diese beruht sowohl in der Unter- als auch in der Obergrenze auf 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 er somit eine Anzahl von 42 600 bis 48 388 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 insgesamt eine Anzahl von 12 011 bis 13 643 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB.

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 eine Anzahl von 5450 bis 6190 Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung

Dem pU zufolge wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Entscheidung für eine perioperative Therapie bereits getroffen wurde und keine rein neoadjuvante Therapie eingesetzt wird. Da jedoch noch keine Evidenz aus der Versorgung zum Einsatz perioperativer Therapien vorliege, veranschlagt der pU für die Untergrenze als Annäherung den Anteil der Patientinnen und Patienten, die bisher eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Unter Verweis auf das Dossier zu Pembrolizumab aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet veranschlagt er Anteilswerte von 0 % für Stadium IIA, 4,7 % für Stadium IIB, 11,9 % für Stadium IIIA und 18,9 % für Stadium IIIB [8]. Diese Anteilswerte basieren auf dem 4. Quartalsreport 2023 (Datenschnitt: 31.12.2023) des CRISP-Registers für das NSCLC und beschreiben Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB gemäß UICC, 8. Auflage, die eine neoadjuvante Chemotherapie sowie eine Resektion ihres Tumors erhalten haben. Übertragen auf die stadienspezifischen Ergebnisse aus Schritt 4 berechnet der pU eine Untergrenze von insgesamt 489 Patientinnen und Patienten, die bisher eine neoadjuvante Therapie erhalten und somit dem pU zufolge auch eine perioperative Therapie erhalten könnten.

Für die Obergrenze trifft der pU die Annahme, dass nahezu für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 grundsätzlich auch eine perioperative oder neoadjuvante Therapie infrage kommt. Dementsprechend setzt er als Obergrenze für Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung die in Schritt 4 ermittelte Obergrenze in Höhe von 6190 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Unter Verweis auf frühere Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation NSCLC [9,10] veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation eine Spanne von 2 % bis 5,1 %.

Die untere Grenze in Höhe von 2 % entstammt ursprünglich einem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Crizotinib aus dem Jahr 2016 [11].

Die obere Grenze von 5,1 % basiert auf einer weiteren Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [12]. 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. Von 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist, lässt sich ein Anteil in Höhe von 5,1 % mit vorliegender ALK-Translokation ermitteln.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 10 bis 316 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU eine Spanne von 8,8 % bis 14,2 % an.

Die untere Grenze entnimmt der pU einer Auswertung von Frost et al. aus dem Jahr 2022, die über Patientendaten zu verschiedenen Treibermutationen aus 23 Zentren des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin der Universität Köln berichtet [13]. Von insgesamt 25 730 konsekutiv genotypisierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC in den Stadien IIIB bis IV wurde bei 8,8 % eine EGFR-Mutation festgestellt.

Die obere Grenze von 14,2 % beruht erneut auf der Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. (siehe Schritt 6a) und basiert auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird [12].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 43 bis 879 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation

Der pU zieht die Summe der Patientinnen und Patienten mit ALK- und EGFR-positivem NSCLC (Schritte 6a und 6b) von den in Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen ab. Er berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 436 bis 4996 Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,9 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 383 bis 4391 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. Insgesamt ist die Schätzung mit verschiedenen Unsicherheiten versehen, wobei für die Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung 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 2015 bis 2022 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 [3].

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

Die in den Schritten 3 und 4 veranschlagten Anteilswerte basieren auf dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG [7]. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die dort berichteten Anteilswerte 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.

Zudem können im Anteilswert zu Stadium IIIB auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 sowie in den Anteilswerten zu den Stadien IIIA und IIIB auch Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus T4, deren Tumor nicht aufgrund der Größe als T4 klassifiziert wurde, gemäß UICC, 8. Auflage, enthalten sein. Patientinnen und Patienten mit diesem Nodal- bzw. Tumorstatus innerhalb des Stadiums IIIA bzw. IIIB wurden in der Zulassungsstudie AEGEAN jedoch nicht im Rahmen der Selektionskriterien zur Definition eines hohen Rezidivrisikos berücksichtigt [1]. Dieser Aspekt bedingt eine potenzielle Überschätzung.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit perioperativer Behandlung

Der pU veranschlagt in diesem Schritt als Untergrenze ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im bisherigen Versorgungskontext eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und operiert wurden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante und anschließend adjuvante Therapie infrage kommt. Durch das Vorgehen des pU bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, für die gemäß Zulassung jedoch eine perioperative Therapie infrage kommt. Daher führt die vom pU vorgenommene Orientierung am bisherigen Versorgungskontext aufgrund der Verfügbarkeit von Checkpointinhibitoren im perioperativen Setting zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation mit hohem Rezidivrisiko.

Für die Anteilswerte der neoadjuvanten Therapie als Untergrenze wären zudem weitere Bewertungsaspekte aus der zugehörigen Dossierbewertung zu beachten (Beschränkung auf Chemotherapien als neoadjuvante Therapie, Umgang mit Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 sowie rechnerisch abweichende Anteilsberechnung) [16].

Die Annahme des pU, dass nahezu für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 grundsätzlich auch eine perioperative oder neoadjuvante Therapie infrage kommt und er daher als Obergrenze 100 % als Anteilswert ansetzt, ist hingegen als Maximalschätzung nachvollziehbar.

Zu den Schritten 6 und 7: Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation

Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation basieren ursprünglich auf Patientengruppen mit überwiegend fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) [11-13]. Dabei ist die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko nur eingeschränkt gewährleistet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die neoadjuvante Behandlung des NSCLC gefolgt von einer adjuvanten Behandlung konnten 2 Verfahren identifiziert werden: Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 [16,17] inklusive des zugehörigen Addendums [17] sowie die Dossierbewertung zum Verfahren zu Nivolumab aus dem Jahr 2025 [18].

Im Verfahren zu Pembrolizumab umfasste die Zielpopulation auch EGFR- und ALK-positive Patientinnen und Patienten, die im vorliegenden Verfahren nicht von der Zielpopulation umfasst sind. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf insgesamt ca. 5090 bis 5780 beziffert [19].

Im Verfahren zu Nivolumab umfasste die Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 1 %. Im zugehörigen Dossier wurde eine Anzahl von 64 bis 397 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt [20], die im Zuge der Dossierbewertung als Unterschätzung bewertet wurde [18].

Im vorliegenden Dossier wurde seitens des pU eine Anzahl von 383 bis 4391 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Der Hauptgrund für die unterschiedlichen Patientenzahlen liegt – neben den nachvollziehbaren Unterschieden bei der Herleitung der Patientenzahlen hinsichtlich des Mutationsstatus und der PD-L1-Expression – in der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter bzw. perioperativer Therapie im vorliegenden Verfahren sowie im Dossier zu Nivolumab. Im Beschluss zu Pembrolizumab erfolgte hingegen keine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, weshalb ein entsprechender Anteilswert nicht berücksichtigt wurde (Schritt 6 des damaligen Verfahrens [17]).

Wie bereits in der vorliegenden Bewertung zu Schritt 5 beschrieben, stellt die Veranschlagung eines Anteils für Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie im Rahmen der Untergrenze eine zu starke Einschränkung der Patientenzahlen dar. Im Abgleich mit den vorangegangenen Verfahren ist daher für die Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen, wohingegen die Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.

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

Der pU schätzt die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 (dort Schritt 1) beschriebenen Vorgehens prognostiziert er die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten bis zum Jahr 2030 und überträgt diese auf den für das jeweilige Jahr vorausberechneten Bevölkerungsstand. Er prognostiziert insgesamt einen leichten Rückgang der Inzidenz und schätzt für das Jahr 2030 – unter Beibehaltung der weiteren Berechnungsschritte – eine Anzahl von 374 bis 4281 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	383–4391	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze unterschätzt und in der Obergrenze mit Unsicherheit behaftet. Maßgeblich für diese Bewertung ist ▪ die Eingrenzung der Untergrenze auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben sowie ▪ die Veranschlagung von Anteilswerten in mehreren Schritten, die nicht spezifisch für das NSCLC bzw. für ein resezierbares Stadium erhoben wurden.
a. Angaben des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

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.

Der pU liefert für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten für eine neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab. Die entsprechenden Angaben für eine neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten fehlen.

Für die Jahrestherapiekosten der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der neoadjuvanten Therapie legt der pU in Modul 3 A die folgenden Wirkstoffkombinationen zugrunde:

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab verweist der pU auf die Kombinationstherapien im Rahmen der Zulassungsstudie AEGEAN und macht dementsprechend Angaben zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bzw. Pemetrexed sowie zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel bzw. Pemetrexed [1].

Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab verweist der pU auf die Kombinationstherapien im Rahmen der Zulassungsstudie KEYNOTE-671 und macht dementsprechend Angaben zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bzw. Pemetrexed [21].

Der pU berücksichtigt bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten, dass die Gesamtdauer der Therapie von der Anzahl der Zyklen, der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor dem Beginn der adjuvanten Behandlung abhängt. In diesem Zusammenhang nimmt er an,

dass die neoadjuvante Therapie vollständig in das 1. Behandlungsjahr fällt, wohingegen die adjuvante Therapie in Abhängigkeit der genannten Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß auch in das 2. Behandlungsjahr hineinreicht.

II 2.1 Behandlungsdauer

Neoadjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie veranschlagt der pU eine Spanne von 3 bis 4 Behandlungszyklen alle 3 Wochen mit je 1 Behandlung pro Zyklus (Ausnahme: Gemcitabin, 2 Behandlungen pro Zyklus). Die Obergrenze lässt sich anhand der Fachinformation von Durvalumab nachvollziehen. Diese sieht eine Behandlung von Durvalumab mit platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für bis zu 4 Zyklen vor der Operation bzw. bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Operation ausschließt oder bis zu inakzeptabler Toxizität vor [1]. Für die Untergrenze verweist der pU auf das Studienprotokoll der AEGEAN-Studie [22]. Dem pU zufolge sieht dieses eine Mindestzahl von 3 abgeschlossenen Zyklen als Voraussetzung für die nachfolgende Operation vor. Dem Studienprotokoll lässt sich entnehmen, dass Patientinnen und Patienten vor der Operation 4 Behandlungszyklen mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Durvalumab oder Placebo erhalten mussten. Im Sinne einer Ausnahme war eine Operation im Anschluss an den 3. abgeschlossenen Behandlungszyklus nur erlaubt, wenn durch die Chemotherapie Toxizitäten aufgetreten sind und durch einen weiteren Behandlungszyklus mit der Chemotherapie zusätzliche Sicherheitsrisiken erwartet wurden. Bei der Ermittlung der Therapiekosten ist daher für die Neoadjuvanz ausschließlich eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen gemäß Fachinformation heranzuziehen.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie entsprechen den Angaben der Fachinformation von Pembrolizumab bzw. den dortigen Angaben zur Zulassungsstudie KEYNOTE-671 [21]. Demnach wird Pembrolizumab 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen bzw. 1-mal alle 6 Wochen für 2 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Für die platinbasierte Chemotherapie geht der pU von 1 Behandlung alle 3 Wochen aus (Ausnahme: Gemcitabin, 2 Behandlungen pro Zyklus).

Adjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab veranschlagt der pU 1 Behandlung alle 4 Wochen über eine Dauer von 1 bis 12 Zyklen. Die Obergrenze der Behandlungsdauer ist anhand der Fachinformation nachvollziehbar [1]. Demnach wird Durvalumab als Monotherapie 1-mal alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die Untergrenze begründet der pU damit, dass in der AEGEAN-Studie einige Patientinnen und Patienten nur 1 Behandlung erhalten haben. Da die Therapiekosten laut Dossiervorlage anhand der

Fachinformation ermittelt werden sollen, ist eine Behandlungsdauer von 12 Zyklen für die Adjuvant zu veranschlagen.

Für Pembrolizumab entspricht die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer den Angaben der Fachinformation [21]. Demnach wird Pembrolizumab als Monotherapie 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 13 Zyklen oder 1-mal alle 6 Wochen für insgesamt 7 Zyklen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität verabreicht.

Der pU gibt an, dass die adjuvante Therapie – abhängig von der Anzahl an Behandlungszyklen sowie der Dauer der Übergangsphasen zwischen Neoadjuvant und Operation bzw. Operation und Adjuvant – zum Teil auch im 2. Jahr durchgeführt wird. Für die Übergangszeiten verweist der pU auf die jeweiligen Zulassungsstudien und differenziert in kurze¹ und lange² Übergangsphasen. Bei 3 erfolgten neoadjuvanten Behandlungszyklen und kurzen Übergangsphasen entfallen für Durvalumab laut pU 11 der insgesamt 12 adjuvante Behandlungen auf das 1. Jahr und 1 adjuvante Behandlung auf das 2. Jahr. Dabei ist jedoch zu beachten, dass bei 4 zu veranschlagenden neoadjuvanten Behandlungszyklen (siehe oben) und kurzen Übergangsphasen nur 10 adjuvante Behandlungen im 1. Jahr und 2 adjuvante Behandlungen im 2. Jahr anfallen. Bei langen Übergangsphasen und 4 neoadjuvanten Behandlungszyklen werden laut pU 7 adjuvante Behandlungen im 1. Jahr und 5 adjuvante Behandlungen im Folgejahr durchgeführt.

Für Pembrolizumab fallen laut pU bei kurzen Übergangsphasen und 6-wöchentlicher Gabe in der Neoadjuvant alle Behandlungen im 1. Jahr an. Bei langen Übergangsphasen und 3-wöchentlicher Gabe in der Neoadjuvant entfallen für Pembrolizumab bei 3-wöchentlicher Gabe 8 Behandlungen in das 1. Jahr und 5 Behandlungen in das 2. Jahr bzw. für Pembrolizumab bei 6-wöchentlicher Gabe 4 Behandlungen auf das 1. Jahr und 3 Behandlungen auf das 2. Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Neoadjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie stimmen die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe mit den Angaben der Fachinformationen bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu den jeweiligen Zulassungsstudien überein [1,21]. Für Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ergibt sich in der Untergrenze ein höherer Jahresverbrauch als vom pU

¹ Durvalumab: 1 Tag (Neoadjuvant zu OP) und 3 Wochen (OP zu Adjuvant); Pembrolizumab: je 4 Wochen (Neoadjuvant zu OP und OP zu Adjuvant);

² Durvalumab: 40 Tage (Neoadjuvant zu OP) und 10 Wochen (OP zu Adjuvant); Pembrolizumab: 8 Wochen (Neoadjuvant zu OP) und 12 Wochen (OP zu Adjuvant);

angegeben, da ausschließlich eine Anzahl von 4 Behandlungszyklen in der Neoadjuvantz zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt II 2.1).

Der Verbrauch von Cisplatin, Gemcitabin, Pemetrexed und Paclitaxel 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 [23] zugrunde und bestimmt hieraus eine KOF von 1,91 m².

Für die Berechnung der Dosen von Carboplatin anhand der Area under the Curve (AUC) zieht der pU die Calvert-Formel unter Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) heran. Er gibt an, auf diese Weise eine Dosis von 702,22 mg (bei AUC 5) bzw. von 842,66 mg (bei AUC 6) je Gabe zu schätzen. Die geschätzte Dosis liegt somit in der gleichen Größenordnung wie in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet [5].

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Durvalumab und Pembrolizumab zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,21]. Für Durvalumab ergibt sich in der Untergrenze ein höherer Jahresverbrauch als vom pU angegeben, da ausschließlich eine Anzahl von 12 Behandlungszyklen in der Adjuvantz zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt II 2.1).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab sowie den weiteren Wirkstoffen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 wieder.

Für Paclitaxel ist dabei zu beachten, dass mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (3-mal 30 mg plus 1-mal 300 mg) eine Stückelung mit geringerem Verwurf und niedrigeren Kosten realisiert werden kann als vom pU veranschlagt (1-mal 100 mg plus 1-mal 300 mg).

Für Carboplatin ist dabei zu beachten, dass bei einer Dosierung mit AUC 6 mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eines anderen Herstellers (1-mal 600 mg plus 1-mal 150 mg plus 2-mal 50 mg) eine Stückelung mit geringerem Verwurf und niedrigeren Kosten realisiert werden kann als vom pU veranschlagt (1-mal 600 mg plus 2-mal 150 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für alle Wirkstoffe Kosten für die Infusionstherapie. Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason. Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Dexamethason (Tabletten), ein Antihistaminikum (Dimetinden) und Cimetidin.

Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß den Fachinformationen [1,21,24-28] grundsätzlich nachvollziehbar. Bei der Kostenberechnung ist jedoch insbesondere Folgendes zu beachten:

- Für die Begleit- bzw. Prämedikation berücksichtigt der pU keinen packungsbezogenen Verwurf.
- Für die Natriumchloridlösung stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.
- Für Dexamethason und Vitamin B12 (jeweils bei Pemetrexed) vernachlässigt der pU den Herstellerrabatt.
- Für das Antihistaminikum (Dimetinden) veranschlagt der pU einen zu hohen Verbrauch pro Gabe [29] und überschätzt dementsprechend die Kosten pro Gabe.
- Für die Kosten der Infusionstherapie ist in der neoadjuvanten Behandlungsphase einerseits zu berücksichtigen, dass die vom pU angesetzten Ziffern nur 1-mal je Behandlungstag berechnungsfähig sind. Andererseits können für Behandlungstage, an denen Cisplatin oder Paclitaxel verabreicht wird, aufgrund der langen Infusionszeiten abweichende Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgerechnet werden, die zu höheren Kosten führen.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab und Paclitaxel – können weitere Ziffern für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,25-28] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je applikationsfertiger Einheit an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [30]. Für Durvalumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie sowie als Monotherapie stellt die Untergrenze der Kosten gemäß Hilfstaxe aufgrund der zu geringen Anzahl an Behandlungen eine Unterschätzung dar (siehe Abschnitt II 2.1).

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 Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvante Therapiephase) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvante Therapiephase) Gesamttherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 27 131,93 € bis 104 424,64 €. Davon entfallen dem pU zufolge 27 131,93 € bis 98 344,75 € auf das 1. Jahr

(21 052,04 € bis 31 465,96 € für die neoadjuvante Therapie und 6079,89 € bis 66 878,79 € für die adjuvante Therapie). Die Kosten für die neoadjuvante Therapie beziehen sich dabei auf Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (Untergrenze) bzw. Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (Obergrenze). Für das 2. Jahr ermittelt der pU Kosten für die adjuvante Therapie in Höhe von 0 € bis 30 399,45 €. Die Therapiekosten beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Untergrenze der Therapiekosten ist jeweils unterschätzt, da der pU für deren Berechnung eine zu geringe Anzahl an Behandlungstagen ansetzt (siehe Abschnitt II 2.1).

Die Arzneimittelkosten der neoadjuvanten Therapie sind in der Obergrenze – trotz der möglichen wirtschaftlicheren Stückelung für Paclitaxel und Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.3) – in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind in der Obergrenze für die neoadjuvante Therapie plausibel. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe der adjuvanten Therapie sind in der Obergrenze für das 1. Jahr überschätzt, da bei Berücksichtigung von 4 statt 3 Behandlungszyklen im neoadjuvanten Setting 1 adjuvante Behandlung weniger im 1. Jahr anfällt (siehe Abschnitt II 2.1). Die Obergrenze der Gesamtherapiekosten ist bezüglich der enthaltenen Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe (in der Größenordnung) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen insgesamt aufgrund der in Abschnitt II 2.4 genannten Kritikpunkte ab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvante Therapiephase) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvante Therapiephase) Gesamtherapiekosten von 92 943,95 € bis 100 185,66 €. Davon entfallen dem pU zufolge 66 089,95 € bis 100 185,66 € auf das 1. Jahr (24 249,87 € bis 26 965,52 € für die neoadjuvante Therapie und 41 840,08 € bis 73 220,14 € für die adjuvante Therapie). Die Kosten für die neoadjuvante Therapie beziehen sich dabei auf Pembrolizumab (6-wöchentliches Behandlungsschema) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (Untergrenze) bzw. Pembrolizumab (3-wöchentliches Behandlungsschema) in Kombination mit Cisplatin und Pemetrexed (Obergrenze). Für das 2. Jahr ermittelt der pU Kosten für die adjuvante Therapie in Höhe von 0 € bis 31 380,06 €. Die Therapiekosten beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen aufgrund der in Abschnitt II 2.4 genannten Kritikpunkte für die neoadjuvante Therapiephase ab.

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 (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
Zu bewertende Therapie						
Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	Neoadjuvant: 19 611,06 ^b –29 917,64 ^c Adjuvant: 1. Jahr: 5959,44–65 553,84 2. Jahr: 0–29 797,20 Gesamttherapie: 25 570,50 ^{b, d} –101 430,92 ^{c, d}	Neoadjuvant: 143,10 ^e –378,92 ^f Adjuvant: 1. Jahr: 20,45–224,95 2. Jahr: 0–102,25 Gesamttherapie: 163,55 ^{d, e} –624,32 ^{d, f}	Neoadjuvant: 900,00 ^{c, e, f} –1600,00 ^b Adjuvant: 1. Jahr: 100,00–1100,00 2. Jahr: 0–500,00 Gesamttherapie: 1000,00 ^{c, d, e, f} –2800,00 ^{b, d}	Neoadjuvant: 21 052,04 ^b –31 465,96 ^c Adjuvant: 1. Jahr: 6079,89–66 878,79 2. Jahr: 0–30 399,45 Gesamttherapie: 27 131,93 ^b –104 424,64 ^c	Die Untergrenzen der einzelnen Kostenarten und Behandlungsphasen sind aufgrund der zu geringen Anzahl an Behandlungen jeweils unterschätzt. Für die neoadjuvante Therapie sind die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe in der Obergrenze (in der Größenordnung) plausibel. Für die adjuvante Therapie sind die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe in der Obergrenze im 1. Jahr überschätzt. Die Gesamttherapiekosten sind in der Obergrenze bezüglich der enthaltenen Arzneimittelkosten sowie der Kosten gemäß Hilfstaxe (in der Größenordnung) plausibel. Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen abweichende 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + platinbasierter Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen; neoadjuvante und adjuvante Therapie	Neoadjuvant: 22 593,76 ^b – 25 435,20 ^f Adjuvant: 1. Jahr: 41 406,88 ^{g, h} – 72 462,04 ^g 2. Jahr: 0 ^{g, h} –31 055,16 ^g Gesamttherapie: 89 879,94 ^{b, d, h} – 97 897,24 ^{d, f, g}	Neoadjuvant: 256,11 ^{b, g} – 330,32 ^{f, h} Adjuvant: 1. Jahr: 33,20 ^g –107,90 ^h 2. Jahr: 0 ^{g, h} –41,50 ^h Gesamttherapie: 314,21 ^{b, d, g} – 438,22 ^{d, f, h}	Neoadjuvant: 1000,00 ^{f, g} – 1600,00 ^{b, h} Adjuvant: 1. Jahr: 400,00 ^g –1300,00 ^h 2. Jahr: 0 ^{g, h} –500,00 ^h Gesamttherapie: 1700,00 ^{d, f, g} – 2900,00 ^{b, d, h}	Neoadjuvant: 24 249,87 ^{b, g} – 26 965,52 ^{e, h} Adjuvant: 1. Jahr: 41 840,08 ^g – 73 220,14 ^g 2. Jahr: 0 ^{g, h} –31 380,06 ^g Gesamttherapie: 92 943,95 ^{b, h} – 100 185,66 ^{f, g}	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können in der neoadjuvanten Therapiephase abweichen.
neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab + platinbasierter Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)		keine Angabe				Der pU liefert keine Angaben.

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
a. Angaben des pU b. mit Cisplatin und Gemcitabin als platinbasierte Chemotherapie c. mit Carboplatin und Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU e. mit Carboplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie f. mit Cisplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie g. basierend auf dem 6-wöchentlichen Behandlungsschema für Pembrolizumab h. basierend auf dem 3-wöchentlichen Behandlungsschema für Pembrolizumab ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile noch nicht möglich sei. Er führt aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Ferner geht er davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ambulant versorgt werden kann.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, 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. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 07.2025.
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. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 25.08.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 27.05.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
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 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: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_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: 25.08.2025]. 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 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-A1_240524.pdf&cid=121191.
8. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 25.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/#dossier>.
9. 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 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.
10. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-59_crizotinib-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
12. 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>.
13. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H et al. Lung Cancer in Germany. J Thorac Oncol 2022; 17(6): 742-750. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.03.010>.

14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 20. Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 25.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-46>.
17. 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>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-81>.
19. 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: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_BAnz.pdf.
20. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1232/#dossier>.
21. Merck Sharp Dohme. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2025.
22. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2023.

23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
24. AxioNovo. Fachinformation Axitaxel 6 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2020.
25. Fresenius Kabi. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2024.
26. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2024.
27. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 01.2025.
28. Hexal. Fachinformation Pemetrexed NeoCorp 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 01.2025.
29. AstraZeneca. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2025.
30. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 04.09.2025]. 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.