

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und
adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit
Platin-basierter Chemotherapie)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
2.4	Therapiekosten	19
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	36
3.	Bürokratiekostenermittlung	39
4.	Verfahrensablauf	39

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. März 2024 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.10.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

Neoadjuvante Behandlung:

Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und
- simultaner Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie.

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab der Wirkstoff Nivolumab zugelassen.

Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Atezolizumab, und Vinorelbin zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie in Betracht.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie und post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III) in Frage.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Neoadjuvante Behandlung:

- Nivolumab: Beschluss vom 01. Februar 2024

Adjuvante Behandlung:

- Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz zur im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehenden perioperativen Therapiesituation, einer neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung, ist limitiert.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit resezierbarem NSCLC in den Tumorstadien II, IIIA und IIIB (N2) eingeschlossen.

Die Empfehlungen in Leitlinien zu neoadjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Für die frühen Tumorstadien (Stadium IIA und IIB), die das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst, sind die Empfehlungen in Bezug auf eine neoadjuvante Chemotherapie uneinheitlich und die Evidenz zur neoadjuvanten Therapie insgesamt limitiert. Zudem ergeben sich Hinweise darauf, dass in den frühen Tumorstadien der adjuvanten Chemotherapie insgesamt ein höherer Stellenwert beigemessen wird als der neoadjuvanten Chemotherapie, sofern eine (neo-)adjuvante Chemotherapie indiziert ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit resektablen Tumoren und einer PD-L1-Expression ≥ 1 % eine neoadjuvante, kombinierte Immunchemotherapie in den Tumorstadien II und IIIA3/IIIB (nur T3N2). Die S3-Leitlinie führt aus, dass Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie aus der zulassungsbegründenden Studie Checkmate 816 für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % in der neoadjuvanten Therapiesituation eine zugelassene Therapieoption sei.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (im Folgenden: Fachgesellschaften), führen in einer gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren aus, dass es beim resektablen NSCLC mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gäbe. Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändere sich aktuell. Die alleinige Platin-basierte Chemotherapie hatte einen günstigen Einfluss auf verschiedene krankheitsbedingte Faktoren, hätte aber aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängert. Die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren hätte den Vorteil, dass zum Zeitpunkt der Behandlung eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Demgegenüber ständen Schwächen der zugrundeliegenden Zulassungsstudie von Nivolumab. Weiterhin sei die Bildung von Subpopulationen auf Basis der PD-L1-Expression umstritten. Aktuell werde die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen, dies wurde in der mündlichen Anhörung bestätigt.

Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie ist für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Mit Beschluss vom 1. Februar 2024 wurde in der Nutzenbewertung für diese Wirkstoffkombination ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für Patientenpopulation a) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierter Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % haben, in den Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC auf eine systemische neoadjuvante Chemotherapie abgestellt. In Bezug auf die Wirkstoffe der Chemotherapie gehen aus den Leitlinien allerdings kaum konkrete Empfehlungen hervor. Im Verfahren zur neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Beschluss vom 01.02.2024) wurde in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in der gemeinsamen schriftlichen Äußerung von vier Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie die Platin-basierte Kombinationschemotherapie als der Standard dargelegt.

Dabei erfolgt die Auswahl der Wirkstoffe in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien, insbesondere in Bezug auf bestehende Komorbiditäten und der Tumorhistologie. Die Fachgesellschaften führten im Nivolumab-Verfahren aus, dass die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum durchgeführt wird. Einen alleinigen Chemotherapiestandard gäbe es aber nicht. Als effektive Kombinationen wurden die Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt.

Carboplatin weist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin auf. Vor dem Hintergrund des essentiellen Therapieziels, die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie zur Operation zu bringen um eine Tumor-Resektion durchzuführen, können aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin potentielle Risiken in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand vorliegen, welche die Durchführbarkeit der geplanten Operation betreffen. Dieser Sachverhalt wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung von Nivolumab dargelegt und diesbezüglich ausgeführt, dass daher auch Carboplatin regelhaft in der Versorgung eingesetzt wird.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung stellt Carboplatin zum einen das Platinderivat der Wahl bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin dar. Zum anderen wird Carboplatin in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Vorzug gegenüber Cisplatin gegeben, sofern potentielle Risiken aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Cisplatin in Bezug auf die Durchführbarkeit der Operation vorliegen.

In Abhängigkeit vom Tumorstadium stellt die simultane Strahlenchemotherapie einen weiteren Standard in der präoperativen Behandlungssituation dar. Die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie basiert nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen.

Vor diesem Hintergrund wurde für die Patientenpopulation b) mit einer PD-L1-Expression < 1 % als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie (unter Auswahl von entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) und simultaner Strahlenchemotherapie (mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin bestimmt.

Für die darauffolgende adjuvante Therapie beziehungsweise für die postoperative Phase wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Die voranstehend genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen – Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum – sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Insgesamt stehen für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %

(Patientenpopulation b) im vorliegenden Anwendungsgebiet, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig.

Auf Basis von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen^{2,3}, der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften sowie der schriftlichen Äußerung AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab (Beschluss vom 01.02.2024) gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird erstmals ein für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Laut S3-Leitlinie ist die Tumorzell-PD-L1-Expression ein Entscheidungskriterium für eine anti-neoplastische Induktionstherapie. Der G-BA betrachtet es daher als sachgerecht, die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1-Expression analog dem Zulassungsmerkmal Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % der neoadjuvanten Immunchemotherapie in Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) aufzuteilen.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Leitlinien empfehlen, dass die posttherapeutischen Komplikationen, die nach der Operation oder Strahlentherapie auftreten können, erfasst und behandelt werden sollten.

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

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

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024.

³ Singh et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2023; 41:4430-4432.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

und

- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von adjuvanter Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Als Therapieregime erhielten die Patientinnen und Patienten zuerst eine neoadjuvante Behandlung. Die Operation erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Im Anschluss erhielten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 4 bis 12 Wochen nach der R0-Resektion die adjuvante Behandlung.

KEYNOTE 671 ist eine laufende, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie, in der in der Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie (adjuvant) mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen wird.

In die Studie wurden insgesamt 797 zuvor unbehandelte Erwachsene mit histologisch bestätigtem und resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (nur T3-4N2) (jeweils gemäß der 8. Auflage der Staging-Kriterien des American Joint Committee on Cancer (AJCC), eingeschlossen. 397 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten dem Kontrollarm zugeteilt.

Die Behandlungsoptionen (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der Platin-basierten Chemotherapie in beiden Armen sind Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Des Weiteren können operierte Patientinnen und Patienten 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.

In der adjuvanten Behandlungsphase ist der Einsatz von weiteren Arzneimitteln grundsätzlich erlaubt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Daten für die Gesamtpopulation (keine Unterteilung nach Tumorzell-PD-L1-Expression) vorgelegt. Dabei wiesen 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % auf.

Die seit April 2018 laufende Studie wird in 227 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Südafrika sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Zur Studie KEYNOTE 671 liegen Datenschnitte vom 29. Juli 2022 und vom 10. Juli 2023 vor.

Limitationen der Studie

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Operation/ohne R0-Resektion

Laut den in der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen zum post hoc adaptierten EFS lag der Anteil der Personen, die keine Operation hatten, in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm bei 12,3 % und im Kontrollarm bei 7,9 %. Dabei lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen ein lokaler Progress der die geplante Operation verhinderte bei 0 % im Interventionsarm und bei 0,7 % im Vergleichsarm. Eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert, lag bei 4,3 % der Personen im Interventionsarm und bei 4,0 % der Personen im Kontrollarm vor. Der Anteil der nicht erfolgreichen Operationen (keine R0-Resektion) betrug im Interventionsarm 5,1 % und im Kontrollarm 10,6 %. Vor dem Hintergrund des vorliegenden Anwendungsgebietes, das auf ein resezierbares nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom abstellt, erscheinen diese Raten insgesamt relativ hoch und insofern nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung von den klinischen Experten unter anderem angemerkt, dass die Rate der Personen, die nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie eine Operation erhalten, in der klinischen Praxis deutlich höher sei.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung eine zusammengefasste Patientenpopulation betrachtet und die Studie KEYNOTE 671 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt als Vergleich eine neoadjuvante Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin (bei Plattenepithelkarzinom) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei Nicht-Plattenepithelkarzinom). Er bezieht sich in Modul 3A des Dossiers auf die zuvor im Rahmen der Beratung festgelegte patientenindividuelle Therapie, die sich auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Verfahren hat der G-BA nach dem Merkmal Tumorzell-PD-L1-Expression differenziert. Die vorliegende Bewertung wurde für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % (Patientengruppe a) und Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientengruppe b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Mit dem Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % (Patientenpopulation b) nachgereicht. 138 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren in den Interventionsarm der Studie KEYNOTE 671 und 151 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie (entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) beziehungsweise einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Prüferärztinnen und Prüferärzte konnten nach Histologie des NSCLC zwischen den Behandlungsoptionen Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) auswählen.

Zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie

Es wäre wünschenswert gewesen, wenn die Prüferärztinnen und Prüferärzte aus weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hätten auswählen können. Insbesondere der Einsatz von Taxanen, die laut Aussage der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung einen präferierten Standard im deutschen Versorgungskontext darstellen, wäre empfehlenswert gewesen. Bezüglich der Platin-Komponente wäre eine Auswahl zwischen Cisplatin und Oxaliplatin aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils wünschenswert. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren).

Insgesamt wird für die Patientengruppe b) mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % die patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase als umgesetzt angesehen. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht somit die Vergleichstherapie der Studie KEYNOTE 671 einer im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Subgruppenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % keine Subgruppenanalysen vor. Aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen sind keine Aussagen über potentielle Effektmodifikationen möglich.

Mortalität

In der Studie KEYNOTE 671 wurde das Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Es zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung).

Anhand der Angaben für die Gesamtpopulation der Studie zu den eingesetzten Folgetherapien nach Beendigung der Studienmedikation ist insbesondere auffällig, dass im Vergleichsarm verhältnismäßig wenige der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, die den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Relevante Informationen zu den Folgetherapien, wie etwa Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen, wurden für die relevante Teilpopulation nicht in vollem Umfang vorgelegt. Insgesamt ergibt sich eine Unsicherheit in Bezug auf die eingesetzten Folgetherapien.

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes (Ereignisfreies Überleben, EFS)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der Endpunkt EFS war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie KEYNOTE 671 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (für Patientinnen und Patienten, die sich keiner Operation unterzogen haben oder sich keiner Operation unterziehen werden oder die nach einer unvollständigen Resektion [R2-Resektion] eine schwerwiegende Resterkrankung haben),
- lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert,
- Unmöglichkeit den Tumor zu reseziieren,

- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion] oder Patientinnen und Patienten mit mikroskopisch positiven Rändern [R1-Resektion]) oder
- Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS als „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ vorgelegt. Dieser war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert
- lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert
- keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten)
- Unmöglichkeit, den Tumor zu reseziieren
- nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion)
- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion])
- Tod jeglicher Ursache

Die vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ unterscheidet sich im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung vor allem dadurch, dass auch das Nichterreichen einer R0-Resektion (die Patientinnen und Patienten nach der Operation nicht krankheitsfrei sind und eine R1- oder R2-Resektion haben), als Ereignis gezählt wird. Zudem wird das Ausbleiben der Operation - das Wechseln ohne Operation in die adjuvante Phase - als Ereignis gezählt.

Bei dem Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ ist unklar, wie sich dieses von dem Ereignis „Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1“ unterscheidet und ob dieses ebenfalls radiologisch bestimmt wird. Da das Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ jedoch nur einmal aufgetreten ist, hat diese Unsicherheit keine Konsequenz.

Insgesamt bildet die post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 und dem krankheitsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS vor.

Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie KEYNOTE 671 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den EORTC QLQ-C30 vor.

Die vorgelegten Daten zu den Patient Reported Outcomes (PROs) werden nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquoten stark abnehmend und differentiell im Beobachtungsverlauf sind. Davon unbenommen sind die vorgelegten Daten aufgrund der langen und unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase (mindestens 8 Wochen, patientenindividuell aber auch bis 20 Wochen) grundsätzlich nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt sind die Ergebnisse damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)

Der pharmazeutische Unternehmer legt in Modul 4 A des Dossiers unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE für die Gesamtpopulation vor. Diese Endpunkte wurden nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse vorgelegt, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A des Dossiers definierten Endpunkte handelt. Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, Ödem peripher (UE), und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich jeweils ein Nachteil der Intervention gegenüber dem Kontrollarm.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie KEYNOTE 671 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) vor. Insgesamt wird die ausgewählte patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlungsphase im vorliegenden Fall trotz der beschriebenen Unsicherheiten als eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für keine der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvante Behandlung) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvante Behandlung) gefolgt von Placebo (adjuvante Behandlung) ist ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Keytruda ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
und
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Die vorliegende Bewertung wird separat für die Patientengruppen a) und b) gegenüber der jeweiligen, vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die neoadjuvante Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie und für die adjuvante Behandlung eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % zur neoadjuvanten und anschließend zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Die Studie KEYNOTE 671 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss für Patientenpopulation a) in der neoadjuvanten Behandlungsphase festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie“ nicht umgesetzt ist. Somit ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für die neoadjuvante Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aus unterschiedlichen Platin-basierten Chemotherapien und mit der Option einer simultanen Strahlenchemotherapie festgelegt. Für die folgende adjuvante Behandlung wurde eine Best-Supportive-Care bestimmt.

In der Studie KEYNOTE 671 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Cisplatin und Gemcitabin oder Cisplatin und Pemetrexed (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) verglichen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der nach Abschluss der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden als Grundlage die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die Gesamtpopulation zugrunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme Anteilswerte zur Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $< 1\%$ (Patientenpopulation b) nachgereicht. Der G-BA legt dem Beschluss die Anteilswerte von 63,7 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ beziehungsweise von 36,3 % für die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ als beste Annäherung aus dem Addendum des IQWiG (G24-23) zugrunde.

Die Herleitung der Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Unterschätzung führen. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren und insbesondere der Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Durch die zuletzt beschriebene Eingrenzung des pharmazeutischen Unternehmers bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, aber gemäß Zulassung dafür in Frage kommen würden. Laut Einschätzung des IQWiGs (Addendum G24-23) sind diese Eingrenzungen bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht sachgerecht beziehungsweise als zu starke Einschränkung zu betrachten. Es erfolgt eine Darstellung der Patientenzahlen unter Auslassung der vom IQWiG kritisierten Schritte.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird die vom pharmazeutischen Unternehmer prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms (Diagnosecode C34.- gemäß ICD-10) für 2024 (60 076 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 216 bis 50 224 Patientinnen und Patienten).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich dabei in den Stadien IIA bis IIIB befinden, beträgt für IIA 1,87 %; IIB 6,88 %; IIIA 11,31 %; IIIB 8,32 % (12 548 bis 14 253 Patientinnen und Patienten).

3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion beträgt für IIA 69,35 %, IIB 66,98 %; IIIA 49,12 %; IIIB 19,68 % (5 791 bis 6 578) Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Patientenpopulation a) liegt bei 63,7 % (3 689 bis 4 190 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil der Erwachsenen mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Patientenpopulation b) liegt bei 36,3 % (2 102 bis 2 388 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt 87,8 %
 - 6a. Patientengruppe a) (≥ 1 %): (3 239 bis 3 679 Patientinnen und Patienten)
 - 6b. Patientengruppe b) (< 1 %): (1 846 bis 2 097 Patientinnen und Patienten)

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Oktober 2024):

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

- a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie
und
- b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Kombinationstherapien für Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung entsprechen den in der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 eingesetzten Behandlungsschemata.

Für Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Patientenpopulation a); neoadjuvante Phase) werden die in der Zulassungsstudie CheckMate 816 verwendeten Behandlungsregime herangezogen. Für die jeweilige Dosierung wird auf die Angaben der Fachinformation abgestellt.

Hinsichtlich der Kosten für die Strahlentherapie im Rahmen einer simultanen Strahlenchemotherapie wird von einer ambulanten Behandlung ausgegangen.

Wie im Abschnitt 2.1.2 „zweckmäßige Vergleichstherapie“ unter zu 4. dargelegt, basiert die Chemotherapie für die simultane Strahlenchemotherapie nach den Angaben in Leitlinien auf einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie. Für die weitere Komponente der Chemotherapie, neben Cisplatin oder Carboplatin, lässt sich kein hinreichend eindeutiger Standard feststellen. Aus diesem Grund können die Kosten für die Chemotherapie im Rahmen der simultanen Strahlenchemotherapie nicht beziffert werden.

Für die für Patientenpopulation b) (neoadjuvante Behandlung) im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Carboplatin + Vinorelbin konnte hierbei keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Behandlung in beiden Patientengruppen bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)⁵ und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).⁶

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg, AUC 5,5 = 700,7 mg, AUC 6 = 764,3 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg, AUC 5,5 = 841 mg, AUC 6 = 917,4 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,7 mg, AUC 5,5 = 771 mg, AUC 6 = 840,9 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie stellt die S3-Leitlinie auf eine Gesamtdosis von 45 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy (1 x täglich) oder 1,5 Gy (2 x täglich) ab. Daraus ergeben sich 15 bis 25 Behandlungstage.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Patientenpopulation a) und b)				
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie				
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	4	1	4
	oder alle 42 Tage	2	1	2
Cisplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed ⁷	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	4	1	4
	oder alle 42 Tage	2	1	2

⁵ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁶ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 10.09.2024]

⁷ nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin ⁸	an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)				
Pembrolizumab	alle 21 Tage	13	1	13
	oder alle 42 Tage	7	1	7
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Patientenpopulation a)				
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie				
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin				

⁸ nur für Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Patientenpopulation b)				
Neoadjuvante Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Cisplatin + Vinorelbin ⁹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin + Gemcitabin ⁹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6

⁹ NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25

¹⁰ Choi IS, Oh DY, Kwon JH, Kim SI, Park SR, Bak JY, Kim JH, Kim DW, Kim YT, Kim TY, You CK, Kim YW, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Park CI, Kim NK. Paclitaxel/Platinum-based perioperative chemotherapy and surgery in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jan;35(1):6-12. doi: 10.1093/jjco/hyi008

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin + Docetaxel ¹¹				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Cisplatin + Pemetrexed ¹²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)				
Carboplatin + Vinorelbin				
Keine Angabe möglich				
Carboplatin + Paclitaxel ⁹				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Gemcitabin ¹³				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	3	2	6
Carboplatin + Docetaxel ⁹				

¹¹ Cascone T, Gold KA, Swisher SG, Liu DD, Fossella FV, Sepesi B, Pataer A, Weissferdt A, Kalhor N, Vaporciyan AA, Hofstetter WL, Wistuba II, Heymach JV, Kim ES, William WN Jr. Induction Cisplatin Docetaxel Followed by Surgery and Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018 Feb;105(2):418-424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.052

¹² Dy GK, Bogner PN, Tan W, Demmy TL, Farooq A, Chen H, Yendamuri SS, Nwogu CE, Bushunow PW, Gannon J, Adjei AA, Adjei AA, Ramnath N. Phase II study of perioperative chemotherapy with cisplatin and pemetrexed in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Feb;9(2):222-30. doi: 10.1097/JTO.000000000000062

¹³ Dettner FC, Socinski MA, Gralla RJ, Edelman MJ, Jahan TM, Loesch DM, Limentani SA, Govindan R, Zaman MB, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine-containing regimens in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008 Jan;3(1):37-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e5d9a

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3	1	3
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁴				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
simultane Strahlenchemotherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie				
Strahlentherapie ¹⁵	1-2 x täglich	3 - 5	5	15 - 25
Chemotherapie	Keine Angabe möglich			
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Patientenpopulation a) und b)					

¹⁴ John D. Hainsworth, et al., Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC), Lung Cancer, Volume 118, 2018, Pages 6-12, SSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.009>

¹⁵ S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.2 – Juli 2023, AWMF-Registernummer: 020-007OL

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Neoadjuvante Behandlung: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8 x 100 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4,0	8 x 500 mg
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	4,0	8 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	2,0	8 x 100 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4,0	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1910 mg	1910 mg	2 x 1000 mg	8,0	16 x 1000 mg
Adjuvante Behandlung: Pembrolizumab (Monotherapie)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	13,0	26 x 100 mg
	oder 400 mg	400 mg	4 x 100 mg	7,0	28 x 100 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Patientenpopulation a)					
Neoadjuvante Behandlung: Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie					
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg –	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	– AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	– 2 x 450 mg		– 6 x 450 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg – 200 mg/m ² = 382 mg	334,3 mg – 382 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 300 mg + 3 x 30 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg – 3 x 300 mg + 9 x 30 mg
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	3	9 x 120 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1910 mg – 1250 mg/m ² = 2387,5 mg	1 910 mg – – 2387,5 mg	2 x 1000 mg – 2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	6	12 x 1000 mg – – 12 x 200 mg + 12 x 1000 mg
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation b)					
Neoadjuvante Behandlung: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von					
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Cisplatin + Vinorelbin ⁹					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Vinorelbin	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 10 mg + 6 x 50 mg
Cisplatin + Paclitaxel ¹⁰					
Cisplatin	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 10 mg + 1 x 100 mg	2	4 x 10 mg + 2 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	2	2 x 150 mg + 4 x 100 mg
Cisplatin + Gemcitabin ⁹					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
	– 80 mg/m ² = 152,8 mg	– 152,8 mg	– 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg		3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Gemcitabin	1250 mg/m ² = 2387,5 mg	2387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	6	12 x 200 mg + 12 x 1000 mg
Cisplatin + Docetaxel ¹¹					
Cisplatin	80 mg/m ² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 10 mg + 3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Cisplatin + Pemetrexed ¹²					
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	3	3 x 50 mg + 3 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	3	6 x 500 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)					
Carboplatin + Vinorelbin					
Keine Angabe möglich					
Carboplatin + Paclitaxel ⁹					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	AUC 5 = 700,7 mg	700,7 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	3	3 x 150 mg + 6 x 100 mg
Carboplatin + Gemcitabin ¹³					
Carboplatin	AUC 5,5 = 771 mg	771 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	3	3 x 600 mg + 3 x 150 mg + 3 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1000 mg	6	12 x 1000 mg
Carboplatin + Docetaxel ⁹					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	3	6 x 450 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	3	3 x 160 mg
Carboplatin + Pemetrexed ¹⁴					
Carboplatin	AUC 6 = 840,9 mg	840,9 mg	2 x 450 mg	4	8 x 450 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 500 mg	4	8 x 500 mg
simultane Strahlentherapie mit Platin-basierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie					
Strahlentherapie ¹⁵	1,5 Gy – 1,8 Gy	1,8 Gy – 3 Gy	1 x 1,8 Gy – 2 x 1,5 Gy	15 - 25	25 x 1,8 Gy – 30 x 1,5 Gy
Chemotherapie	Keine Angabe möglich				
Adjuvante Behandlung: Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Strahlentherapie

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP: 25321)	25 - 30	114,57 €	2 864,25 € - 3 437,10 €
	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung (GOP: 25342)	1	566,14 €	566,14 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	2,00 €	153,37 €	2 587,70 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	2,00 €	3,40 €	77,66 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	18,60 €	2,00 €	0,35 €	16,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	847,03 €	2,00 €	39,66 €	805,37 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,15 €	2,00 €	3,93 €	88,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	2,00 €	26,40 €	539,22 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	2,00 €	6,71 €	143,93 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	2,00 €	1,31 €	35,59 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung)							
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed							
Pemetrexed							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 4 mg	50 x 4 mg TAB	45,28 €	2,00 €	2,69 €	40,59 €	12	40,59 €
Folsäure ¹⁷ 350 – 1000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,29 €	0,86 €	1,97 €	14,46 €	91	14,46 € - 28,92 €
Vitamin B12 ¹⁶ 1000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	3	4,48 €
Cisplatin							

¹⁶ Festbetrag

¹⁷ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	4	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	4	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €		40,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Nivolumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvante Behandlung)							
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel							
Paclitaxel							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	3	30,42 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00 €	5,02 €	16,70 €	3	33,40 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	3	17,40 €
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed							
Pemetrexed							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €	9	21,56 €
Folsäure ¹⁷ 350 – 1000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,29 €	0,86 €	1,97 €	14,46 €	70	14,46 € - 28,92 €
Vitamin B12 ¹⁶ 1000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	3	4,48 €
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	3	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	3	20,05 € -
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €		34,98 €
Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrisierung und forcierte Diurese							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	103,20 €	5,16 €	3,57 €	94,47 €	3	94,47 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	3	20,05 € -
	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €		34,98 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b) ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2024

b) Erwachsene mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 19. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Bewertungsverfahren bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung

des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt. Die für das Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 30. April 2024 am 8. Mai 2024 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. September 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. September 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17.09.2024; 30.09.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken