

Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that is the 11th segment from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-46

Version: 1.0

Stand: 30.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1833

DOI: 10.60584/A24-46

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2024

Interne Projektnummer

A24-46

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-46>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-46>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03425643

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03425643

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lukas Gockel
- Katharina Frangen
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur	I.24
I Anhang A Suchstrategien.....	I.25
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 671	I.26
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.30

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant)	I.6
Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant)	I.13
Tabelle 5: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)	I.26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EFS	Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TPS	Tumor Proportion Score

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<p><u>neoadjuvant</u>^b:</p> <p>Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie</p> <p><u>adjuvant</u>:</p> <p>BSC^c</p>
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<p><u>neoadjuvant</u>^b:</p> <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 platinbasierter (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 <p><u>adjuvant</u>:</p> <p>BSC^c</p>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. ▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) bzw. Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) bezeichnet.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.04.2024) am 07.05.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 18.11.2022. Dies war eine patientenindividuelle Therapie, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher bearbeitet der pU in seinem Dossier nur eine Fragestellung. Die

vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 671

Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Placebo-Monotherapie (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (nur N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben.

Insgesamt wurden 797 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über 4 Zyklen Pembrolizumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Diese war bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Nach der operativen Entfernung des Tumors erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm über 13 Zyklen Pembrolizumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde. Der Einsatz begleitender Therapien war in der Studie KEYNOTE 671 grundsätzlich möglich.

Die Behandlung erfolgte bis zum Abschluss der protokollgemäßen Therapie, bis Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aufgrund einer ärztlichen Entscheidung bzw. der Entscheidung der Patientin oder des Patienten. Nach Abschluss der adjuvanten Therapie werden die Patientinnen und Patienten endpunktspezifisch, jedoch maximal bis zum Tod, dem Abbruch der Studienteilnahme oder dem Ende der Studie nachbeobachtet.

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

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 vor.

Studie KEYNOTE 671 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 671 ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko geeignet. Dies wird nachfolgend beschrieben und ist insbesondere darin begründet, dass die Behandlung des Vergleichsarms der Studie KEYNOTE 671 für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen 1 und 2 keine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1), neoadjuvante Behandlung

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) in der neoadjuvanten Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 war Nivolumab keine Therapieoption. Somit können die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2), neoadjuvante Behandlung

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 war für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht umgesetzt, denn den Prüffärztinnen und Prüffärzten stand eine Auswahl aus mehreren

Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung. Insbesondere war keine Möglichkeit gegeben, das Drittgenerationszytostatikum der systemischen Chemotherapie aufgrund einer patientenindividuellen Therapieentscheidung auszuwählen. Inwieweit Gemcitabin und Pemetrexed gegenüber den weiteren vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel) die für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen, begründet der pU nicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 platinbasierter (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 <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvant</u> : BSC ^c
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 platinbasierter (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 <u>adjuvant</u> : BSC ^c

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. ▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) bzw. Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) bezeichnet.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.04.2024) am 07.05.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 18.11.2022. Dies war eine patientenindividuelle Therapie, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher bearbeitet der pU in seinem Dossier nur eine Fragestellung. Die

vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

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

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil (siehe Kapitel I 3 bis I 5).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 07.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.03.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.03.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 15.03.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 08.05.2024),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner Informationsbeschaffung die Studie KEYNOTE 671 [2] identifiziert und in seinen Studienpool einschließt. Die Studie KEYNOTE 671 ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie KEYNOTE 671

Die Charakteristika der Studie KEYNOTE 671 sind in I Anhang B dargestellt. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Placebo-Monotherapie (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (nur N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines Pancoast-Tumors, eines großzellig neuroendokrinen Lungenkarzinoms oder eines sarkomatösen Tumors.

Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1-Verhältnis und wurde nach den Merkmalen Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS ≥ 50 %), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Region (Ostasien vs. Rest der Welt) stratifiziert. In der Studie KEYNOTE 671 wurden insgesamt 797 Patientinnen und Patienten

eingeschlossen, 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab [3]. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Diese war bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die operative Entfernung des Tumors erfolgte innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. Nach erfolgter R0-Resektion gingen die Patientinnen und Patienten in die adjuvante Behandlungsphase über. Operierte Patientinnen und Patienten mit positiven Rändern des Resektats, extrakapsulärem Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegender Resterkrankung sowie Patientinnen und Patienten, die nicht wie geplant operiert werden konnten, sollten vor Beginn der adjuvanten Behandlungsphase eine Strahlentherapie erhalten. Die adjuvante Therapie sollte 4 bis 12 Wochen nach dem operativen Eingriff bzw. 2 bis 4 Wochen nach der Strahlentherapie, beginnen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase über 13 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Pembrolizumab [3], während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde. Der Einsatz begleitender Therapien war in der Studie KEYNOTE 671 grundsätzlich möglich. Die nicht erlaubten Begleitbehandlungen umfassten lediglich wenige Therapien, wie bspw. andere antineoplastische Therapien oder systemische Glukokortikoide, sofern diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement eingesetzt wurden (siehe auch Tabelle 7). Patientinnen und Patienten mit lokaler Krankheitsprogression, metastatischer Erkrankung oder Rezidiv beendeten die Studienbehandlung und gingen in die Nachbeobachtungsphase über.

Die Behandlung erfolgte bis zum Abschluss der protokollgemäßen Therapie, bis Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aufgrund einer ärztlichen Entscheidung bzw. der Entscheidung der Patientin oder des Patienten. Nach Abschluss der adjuvanten Therapie werden die Patientinnen und Patienten endpunktspezifisch, jedoch maximal bis zum Tod, dem Abbruch der Studienteilnahme oder dem Ende der Studie nachbeobachtet.

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

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

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Fragestellung 1), neoadjuvante Behandlung

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Fragestellung 1) in der neoadjuvanten Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 war Nivolumab keine Therapieoption. Somit können die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (Fragestellung 1) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Fragestellung 2), neoadjuvante Behandlung

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Fragestellung 2) hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 war für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht umgesetzt, denn den Prüferinnen und Prüfern stand eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung. Insbesondere war keine Möglichkeit gegeben, das Drittgenerationszytostatikum der systemischen Chemotherapie aufgrund einer patientenindividuellen Therapieentscheidung auszuwählen. Inwieweit Gemcitabin und Pemetrexed gegenüber den weiteren vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel) die für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen, begründet der pU nicht. Eine Bewertung der patientenindividuellen Eignung der Drittgenerationszytostatika ist anhand der vorliegenden Informationen nicht möglich. In der aktuellen S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [4] wird in den Empfehlungen zur Therapie des NSCLC das Tumorstadium gemäß der TNM-Klassifikation berücksichtigt. Bspw.

wird für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA3 zur neoadjuvanten Chemotherapie eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan empfohlen. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (Fragestellung 2) dem Stadium IIIA3 zuzuordnen sind.

Ebenso war es den Prüferinnen und Prüfern nicht möglich aufgrund patientenindividueller Faktoren Carboplatin als platinhaltige Komponente der neoadjuvanten Chemotherapie auszuwählen, da der alleinige Einsatz von Cisplatin in der Studie KEYNOTE 671 vorgeschrieben war.

Die vom G-BA in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegte patientenindividuelle Therapie umfasst auch die Möglichkeit einer simultanen Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase. Eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase war in der Studie KEYNOTE 671 nicht erlaubt. Jedoch sind gemäß den Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 671 keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine simultane Strahlenchemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase indiziert gewesen wäre (z. B. Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren). Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 671 bleibt die fehlende Möglichkeit einer neoadjuvanten simultanen Strahlenchemotherapie somit ohne Konsequenz.

Adjuvante Behandlungsphase

Der G-BA hat für beide Fragestellungen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie in der adjuvanten Behandlungsphase festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In der Studie KEYNOTE 671 war der Einsatz von weiteren Arzneimitteln grundsätzlich erlaubt. Angaben zu Begleitbehandlungen liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor. Die Daten der Gesamtpopulation zeigen insgesamt einen umfangreichen und zwischen den Studienarmen ausgeglichenen Einsatz begleitender nicht onkologischer Therapien. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten häufiger antineoplastische Folgetherapien als jene im Interventionsarm. In der adjuvanten Behandlungsphase wird die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC für beide Fragestellungen insgesamt als hinreichend umgesetzt angesehen.

Vom pU vorgelegte Analysen

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 vor. Ergebnisse für die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bzw. ≥ 1 % liegen jeweils nur für einzelne Endpunkte vor, sodass, abgesehen von der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Nutzenbewertung auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich wäre.

Fazit

Aufgrund der vorangehend beschriebenen Limitationen, stellt die Behandlung des Vergleichsarms in der Studie KEYNOTE 671 für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen 1 und 2 keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Somit ist die Studie KEYNOTE 671 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 platinbasierter (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 <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten 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. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. 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. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2023; 389(6): 491-503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>.
3. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
non small cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of the lung [Condition/Disease] AND Pembrolizumab OR Mk-3475 OR Sch-900475 [Intervention/treatment] AND chemotherapy [other terms] Phase: 2, 3, 4 [Study Phase] AND Interventional studies (Clinical trials) [Study Type]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(lung OR nsclc) AND (pembrolizumab OR mk-3475 OR (mk 3475) OR mk3475 OR sch-900475 OR (sch 900475) OR sch900475)

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie KEYNOTE 671

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE 671	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (nur T3–4N2) ^c	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) (N = 397) Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (N = 400)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvant: bis zu 4 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten ▪ Operation^d: innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der letzten neoadjuvanten Dosis. ▪ adjuvant: Beginn innerhalb von 4–12 Wochen nach Operation, bis zu 13 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	227 Studienzentren ^e in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Estland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 04/2018 – laufend <u>Datenschnitte:</u> 29.07.2022 ^f 10.07.2023 ^g	primär: EFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>c. Die Stadieneinteilung erfolgt nach UICC/IASLC-Klassifikation 8</p> <p>d. Operierte Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegende Resterkrankung) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. Ebenso sollten Patientinnen und Patienten, welche nicht wie geplant operiert werden konnten eine Strahlentherapie erhalten. In beiden Fällen musste die adjuvante Behandlungsphase innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen. Patientinnen und Patienten mit lokaler Krankheitsprogression, metastatischer Erkrankung oder Rezidiv beendeten die Studienbehandlung und gingen in die Nachbeobachtungsphase über.</p> <p>e. Diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht. Angabe gemäß Studienbericht.</p> <p>f. präspezifizierte, ereignisgesteuerte Interimsanalyse nach 326 Ereignissen im primären Endpunkt EFS</p> <p>g. präspezifizierte, ereignisgesteuerte Interimsanalyse nach 416 Ereignissen im primären Endpunkt EFS</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 671	<p><u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 ▪ platinbasierte Chemotherapie^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 ▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 oder ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 <p><u>Operation^b</u></p> <p><u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 13 Zyklen (jeweils 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 	<p><u>neoadjuvante Therapie:</u> bis zu 4 Zyklen (jeweils 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo i. v. an Tag 1 ▪ platinbasierte Chemotherapie^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 ▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 oder ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 <p><u>Operation^b</u></p> <p><u>adjuvante Therapie:</u> bis zu 13 Zyklen (jeweils 21 Tage):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo i. v. an Tag 1
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: keine Dosisanpassung erlaubt; Behandlungsunterbrechung bzw. -abbruch war möglich ▪ platinbasierte Chemotherapie: ≤ 2 Dosisanpassungen je Wirkstoff erlaubt, eine erneute Eskalation danach war nicht erlaubt^c ▪ Bei Abbruch einer Therapiekomponente (Pembrolizumab / Placebo oder Chemotherapie) in der neoadjuvanten Therapiephase konnte die andere Komponente fortgesetzt werden. 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anti-PD-1, anti-PD-L1 bzw. anti-PD-L2 Wirkstoffe oder ein anderer gegen co-inhibitorische T-Zell-Rezeptoren gerichteter Wirkstoff ▪ jegliche systemische Krebstherapie ▪ eine Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage vor erster Studienmedikation ▪ andere Prüfpräparate oder Prüfgeräte ≤ 4 Wochen vor erster Studienmedikation <p>Prämedikation^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: bei infusionsbedingten Reaktionen Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent und Paracetamol 500–1000 mg oder äquivalente Dosis eines Analgetikums ▪ Cisplatin: Kortikosteroide und anti-emetische Therapie ▪ Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide, ▫ Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350–1000 µg/Tag), ab 7 Tagen vor Therapiebeginn (mindestens 5 Tagesdosen) und bis 21 Tage nach der letzten Dosis ▫ Vitamin B12 i. m. (1000 µg) in der Woche vor der ersten Dosis und in Zyklus 3 ▪ Chemotherapie: anti-emetische Therapie gemäß MASCC oder lokaler Leitlinie (5-HT3-Rezeptoragonist, Dexamethason oder Äquivalent und Aprepitant oder äquivalenter NK-1-Rezeptoragonist) <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapien ▪ andere Chemo-, Strahlen- und Immuntherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung), ausgenommen für die Behandlung von immunvermittelten UEs oder als Prä-/Postmedikation für eine in der Studie angewendete Chemotherapie oder bei infusionsbedingten Reaktionen ▪ Lebendimpfstoffe ▪ prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren während einer Strahlentherapie 	
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. Operierte Patientinnen und Patienten konnten bei Bedarf (positive Ränder des Resektats, extrakapsuläres Tumorwachstum der Lymphknoten oder schwerwiegende Resterkrankung) innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten. Ebenso sollten Patientinnen und Patienten, welche nicht wie geplant operiert werden konnten eine Strahlentherapie erhalten. In beiden Fällen musste die adjuvante Behandlungsphase innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen. Patientinnen und Patienten mit lokaler Krankheitsprogression, metastatischer Erkrankung oder Rezidiv beendeten die Studienbehandlung und gingen in die Nachbeobachtungsphase über.</p> <p>c. Eine Dosisanpassung gemäß der jeweiligen Fachinformation konnte beide Wirkstoffkomponenten gleichzeitig oder einen einzelnen Wirkstoff separat umfassen. Bei einer Unterbrechung von > 1 Wirkstoff der platinbasierten Chemotherapie sollten alle Therapien unterbrochen werden. Bei Bedarf einer dritten Dosisanpassung eines Wirkstoffs wurde dieser abgesetzt.</p> <p>d. gemäß der jeweiligen Fachinformation und lokalen Therapiestandards</p> <p>5-HT3: 5-Hydroxytryptamin; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NK-1: Neurokinin-1; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1 / -L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie mit 4 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 2 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA als Monotherapie mit 13 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten \geq 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der

jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.27
II 3 Literatur.....	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

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

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression ≥ 1 % mit hohem Redizivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 2)

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten getrennt nach den Fragestellungen 1 und 2 macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

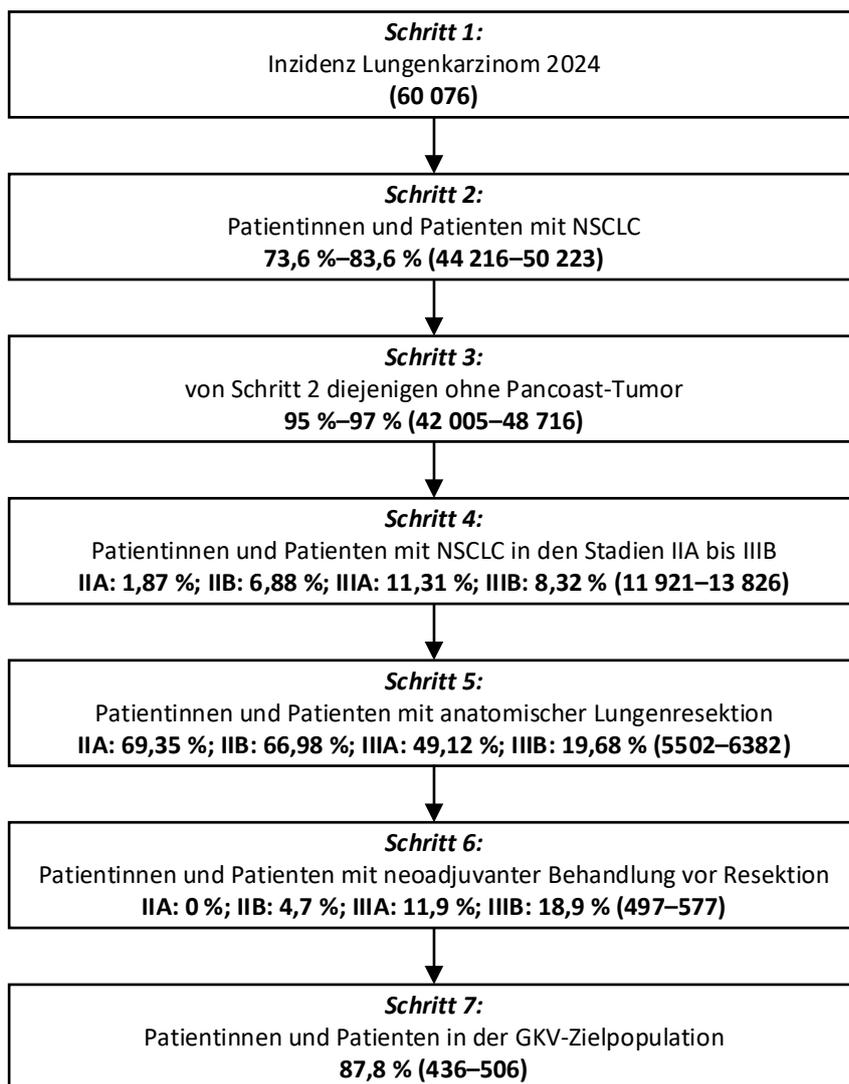
Der pU erläutert, dass das Ziel einer neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des NSCLC ist, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und die Überlebensprognose bei Erhalt einer

hohen Lebensqualität zu verbessern. Er führt aus, dass hierfür weitere Therapieoptionen benötigt werden.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024 klassifiziert mit dem Diagnosecode C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt er zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2015 bis 2019 einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [3]. Anschließend extrapoliert der pU die Inzidenzraten mittels linearer Regression. Die für das Jahr 2024 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4]. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von insgesamt 60 076 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 216 bis 50 223 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: von Schritt 2 diejenigen ohne Pancoast-Tumor

Der pU sieht Pancoast-Tumoren als nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst an. Der pU gibt auf Basis von insgesamt 4 Publikationen [6-9] für das Vorkommen von Pancoast-Tumoren eine Spanne von 3 % bis 5 % an. Die im Umkehrschluss berechneten Anteilswerte von 95 % bis 97 % überträgt er auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 und ermittelt für den vorliegenden Schritt eine Anzahl von 42 005 bis 48 716 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB

Für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB setzt der pU folgende Anteilswerte an: 1,87 % für Stadium IIA, 6,88 % für Stadium IIB, 11,31 % für Stadium IIIA und 8,32 % für Stadium IIIB (insgesamt 28,38 %). Hierfür zieht er den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2023 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2021 zu insgesamt 24 563 Primärfällen aus 69 Zentren enthält [10]. Die vom pU angegebenen Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom). Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ermittelt der pU über die berücksichtigten Stadien hinweg betrachtet insgesamt eine Anzahl von 11 921 bis 13 826 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Der pU grenzt die Patientenpopulation auf diejenigen ein, die eine anatomische Lungenresektion erhalten. Hierzu entnimmt er dem bereits beschriebenen Jahresbericht der DKG jeweils den Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion an allen Primärfällen mit Lungenkarzinom in den Stadien IIA (69,35 %), IIB (66,98 %), IIIA (49,12 %) und IIIB (19,68 %) [10]. Über die berücksichtigten Stadien hinweg ermittelt der pU hierdurch eine Anzahl von 5502 bis 6382 Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Behandlung vor Resektion

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten weiter auf diejenigen ein, die eine neoadjuvante Chemotherapie sowie eine Resektion ihres Tumors erhalten haben. Hierfür zieht der pU den 4. Quartalsreport 2023 (Datenschnitt: 31.12.2023) des CRISP-Registers für das NSCLC, Stadien I bis III nach UICC, 8. Auflage heran, der Angaben zu insgesamt 1639 (eigene Berechnung) Patientinnen und Patienten in den Stadien IIA bis IIIB enthält. Der pU ermittelt auf Basis der Angaben im Register folgende Anteilswerte für die Personen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und operiert wurden: 0 % für Stadium IIA, 4,7 % für das Stadium IIB, 11,9 % für das Stadium IIIA und 18,9 % für das Stadium IIIB [11]. Übertragen auf die stadienspezifischen Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 497 bis 577 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [12,13] ermittelt der pU eine Anzahl von 436 bis 506 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 3: ohne Pancoast-Tumor

Da der pU die Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumor als nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sieht, schließt er diese bei der Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus. Gemäß der Fachinformation [1] ist Pembrolizumab für Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Dies umfasst grundsätzlich auch Pancoast-Tumoren. Zudem lässt sich auch aktuellen Leitlinien und Empfehlungen die potenzielle Option einer Resektion von Pancoast-Tumoren entnehmen

[14,15]. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten durch den pU führt – wenn auch nur geringfügig – zu einer Unterschätzung in diesem Schritt.

Zu den Schritten 4 und 5: NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB sowie mit anatomischer Lungenresektion

Wie der pU anmerkt, ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [10] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus merkt der pU ebenfalls selbst an, dass im Anteilswert zu Stadium IIIB auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 gemäß UICC, 8. Auflage enthalten sein können. Patientinnen und Patienten mit diesem Nodalstatus innerhalb des Stadiums IIIB wurden in der Zulassungsstudie KEYNOTE-671 jedoch nicht im Rahmen der Selektionskriterien zur Definition eines hohen Rezidivrisikos berücksichtigt [1]. Dieser Aspekt bedingt eine tendenzielle Überschätzung.

Zu Schritt 6: neoadjuvante Behandlung vor Resektion

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, für die eine neoadjuvante und anschließend adjuvante Therapie infrage kommt. Durch das Vorgehen des pU bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, jedoch gemäß Zulassung für eine solche Therapie infrage kommen.

Für die Ermittlung der Anteilswerte berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie als neoadjuvante Therapie erhalten haben. Gemäß aktueller Leitlinien und Empfehlungen [14,15] wird mittlerweile zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, eine kombinierte Immunchemotherapie für die neoadjuvante Therapie empfohlen. Zudem kann für einen Teil der Patientinnen und Patienten auch eine Strahlenchemotherapie als neoadjuvante Therapie infrage kommen. Unter Berücksichtigung dieser weiteren Therapieoptionen können die vom pU veranschlagten Anteilswerte, mit denen er lediglich eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie berücksichtigt, abweichen. Insgesamt ist aufgrund der genannten Aspekte von einer Unterschätzung auszugehen.

Darüber hinaus ist für diesen Schritt ebenfalls darauf hinzuweisen, dass im Anteilswert zu Stadium IIIB möglicherweise auch Patientinnen und Patienten mit Nodalstatus N3 gemäß UICC, 8. Auflage enthalten sind. Außerdem ermittelt der pU für das Stadium IIIA basierend auf der Quelle [11] rechnerisch einen geringfügig zu niedrigen Anteilswert (11,9 % statt 12,2 %, eigene Berechnung). Diese beiden tendenziell gegenläufigen Effekte bedingen – zusätzlich zu den unterschätzenden Aspekten – Unsicherheit in diesem Schritt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

In einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab aus dem Jahr 2023 [16] wurde die GKV-Zielpopulation des ähnlichen Anwendungsgebietes auf 113 bis 993 Patientinnen und Patienten beziffert. Die Zielpopulation umfasste Erwachsene mit Indikation zur neoadjuvanten Behandlung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie des NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko [17]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde als Unterschätzung bewertet, u. a. aus dem Grund, dass eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit bereits erhaltener neoadjuvanter Therapie nicht geeignet ist, um die zu erfassen, für die eine solche Therapie infrage kommt.

Im vorangegangenen Verfahren zu Nivolumab wurde die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko als Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage definiert. Es bestehen Diskrepanzen in den Herleitungen des damaligen und aktuellen Verfahrens durch die geänderte Stadieneinteilung in der UICC, 8. Auflage sowie durch das Heranziehen des Stadiums IIIB im aktuellen Verfahren. Aus diesem Grund sei darauf hingewiesen, dass die Patientenzahlen der beiden Bewertungsverfahren nicht uneingeschränkt miteinander verglichen werden können. Im Gegensatz zum jetzigen Anwendungsgebiet war das damalige Anwendungsgebiet zusätzlich beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und ist somit enger gefasst. Vor diesem Hintergrund ist es zwar grundsätzlich nachvollziehbar, dass zumindest die damalige Untergrenze niedriger liegt als im aktuellen Verfahren. Aufgrund der oben beschriebenen Aspekte ist jedoch auch im Vergleich mit vorangegangenen Verfahren für die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Verfahren von einer Unterschätzung auszugehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in Abschnitt II 1.3.1 (siehe dort Schritt 1) prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit NSCLC bis zum Jahr 2029. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 44 712 bis 50 787 Frauen und Männern, die neu an einem NSCLC erkranken.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließende Monotherapie (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^a , davon:	436–506 ^b	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine neoadjuvante Therapie erhalten haben, nicht angemessen ist, um diejenigen zu identifizieren, für die eine neoadjuvante und anschließend adjuvante Therapie infrage kommt.
	Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2)	keine Angabe	
<p>a. Es wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 1):

Neoadjuvante Behandlung:

Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best supportive Care (BSC)

- Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 2):

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 platinbasierter (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:

BSC

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

Zu bewertende Kombinationstherapie

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie) macht der pU in Modul 3 A Angaben in der neoadjuvanten Behandlungsphase für die platinbasierte Chemotherapie exemplarisch zu Cisplatin in

Kombination mit Gemcitabin (Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin) oder Pemetrexed (Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed). Dazu entnimmt er Angaben der Fachinformation von Pembrolizumab [1] sowie der Zulassungsstudie (KEYNOTE-671). Für eine platinbasierte Chemotherapie mit Carboplatin und/oder weiteren potenziellen Kombinationspartnern macht der pU keine Angaben. Die nachfolgende Darstellung und Bewertung zur zu bewertenden Kombinationstherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase bezieht sich ausschließlich auf die Angaben des pU.

Für die adjuvante Behandlungsphase (Pembrolizumab als Monotherapie) liefert der pU Angaben in Modul 3 A gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.04.2024) am 07.05.2024 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 18.11.2022. Dies war eine patientenindividuelle Therapie, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Der pU liefert für die neoadjuvante Behandlungsphase der Fragestellung 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kostenangaben.

Der pU liefert für die patientenindividuelle Therapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase der Fragestellung 2 nur für einen Teil der Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Kostenangaben. Für folgende Therapieregime macht der pU für Fragestellung 2 keine Angaben:

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)
- simultane Strahlenchemotherapie mit platinbasierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie

Außerdem gibt er für das Therapieregime Cisplatin + Paclitaxel der Fragestellung 2 lediglich an, dass die Kosten nicht bezifferbar seien. Zudem liefert der pU in Modul 3 A Angaben in der neoadjuvanten Behandlungsphase der Fragestellung 2 zu Cisplatin + Etoposid. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da diese Therapieoption kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Die vom pU dargestellten Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Bezug auf die neoadjuvante Behandlungsphase der Fragestellung 2 (Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz dieser Kombinationstherapien eine

zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der pU zieht dabei für seine Kostenberechnung zum einen die Studienprotokolle der Zulassungsstudie KEYNOTE-671 (Protokolle des Studienarms mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie) als auch die Therapieprotokolle zur Induktionschemotherapie gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [18] heran. Für die vorliegende Dossierbewertung werden die Angaben des pU zusätzlich mit den Angaben aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Nivolumab (in einem ähnlichen Anwendungsgebiet: neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC) [19,20] abgeglichen. Dort lässt sich mit Bezug auf die Regime Cisplatin + Gemcitabin und Cisplatin + Vinorelbin zudem eine Publikation der NSCLC Meta-analysis Collaborative Group [21] entnehmen, die ebenfalls an entsprechender Stelle in der S3-Leitlinie Lungenkarzinom [15] genannt wird. Außerdem wird mit der NSCLC-Leitlinie (Version 5.2024) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) abgeglichen [22].

Für die Therapieoption BSC, die für beide Fragestellungen 1 und 2 als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, gibt der pU an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin oder Pemetrexed stimmen mit den Angaben der Fachinformation von Pembrolizumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu der entsprechenden Zulassungsstudie überein. Demnach wird Pembrolizumab entweder 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen oder 1-mal alle 6 Wochen für 2 Zyklen verabreicht. In der Kombinationstherapie geht der pU sowohl für Cisplatin als auch für Pemetrexed von 1 Behandlung alle 3 Wochen und für Gemcitabin von 2 Behandlungen alle 3 Wochen jeweils über insgesamt 4 Zyklen aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab decken sich mit den Angaben der Fachinformation [1]. Demnach wird Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlungsphase entweder 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 13 Zyklen oder 1-mal alle 6 Wochen für insgesamt 7 Zyklen (oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität) verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die beiden platinbasierten Kombinationschemotherapien Cisplatin + Gemcitabin und Cisplatin + Pemetrexed geht der pU analog zur Behandlungsdauer der zu bewertenden

Kombinationstherapie basierend auf der Zulassungsstudie (KEYNOTE-671) von einem Behandlungsmodus für Cisplatin von 1-mal alle 3 Wochen, Gemcitabin 2-mal alle 3 Wochen und Pemetrexed 1-mal alle 3 Wochen für jeweils insgesamt 4 Zyklen aus. Dies ist mit Bezug auf die Behandlungsprotokolle der Zulassungsstudie nachvollziehbar. Jedoch lassen sich für die platinbasierten Kombinationschemotherapien dem Beschluss zu Nivolumab aus dem Jahr 2024 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [19,20] sowie den Therapieprotokollen der DGHO auch abweichende Angaben entnehmen: So wird mit Bezug auf die Tragenden Gründe zu Nivolumab [19,20] angegeben, dass für alle Wirkstoffe der Kombinationschemotherapie auch eine Behandlungsdauer mit insgesamt 3 Zyklen (alle 3 Wochen) möglich ist. Auch in den DGHO-Therapieprotokollen zur Induktionschemotherapie wird für Cisplatin + Gemcitabin eine Behandlungsdauer von insgesamt 3 Zyklen (alle 3 Wochen) genannt [18].

Für die platinbasierte Kombinationschemotherapie Cisplatin + Vinorelbin geht der pU basierend auf den DGHO-Therapieprotokollen zur Induktionschemotherapie [18] von einem Behandlungsmodus für Cisplatin von 1-mal alle 4 Wochen und für Vinorelbin von 4-mal alle 4 Wochen für jeweils insgesamt 3 Zyklen aus. Dies ist mit Bezug auf die DGHO-Therapieprotokolle nachvollziehbar. Den Tragenden Gründen zu Nivolumab [19,20] ist jedoch abweichend ein Behandlungsmodus von 1-mal alle 3 Wochen für Cisplatin sowie 2-mal alle 3 Wochen für Vinorelbin für ebenfalls insgesamt 3 Zyklen zu entnehmen. Der NCCN-Leitlinie [22] ist abweichend zu den Angaben des pU eine Behandlungsdauer von insgesamt 4 Zyklen für Cisplatin und Vinorelbin zu entnehmen.

Für die platinbasierte Kombinationschemotherapie Cisplatin + Docetaxel geht der pU ebenfalls basierend auf den DGHO-Therapieprotokollen zur Induktionschemotherapie [18] jeweils von einem Behandlungsmodus von 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 3 Zyklen aus. Dies ist mit Bezug auf die DGHO-Therapieprotokolle ebenfalls nachvollziehbar. Jedoch lassen sich auch hierfür der NCCN-Leitlinie abweichende Angaben entnehmen: So wird darin angegeben, dass für die beiden Wirkstoffe 4 Zyklen in der neoadjuvanten Behandlungsphase appliziert werden [22].

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der vom pU dargestellten Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pembrolizumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [23]. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin oder Pemetrexed stimmen mit den Angaben der Fachinformation zu Pembrolizumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 aus der entsprechenden Zulassungsstudie überein. Demnach wird Pembrolizumab entweder in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) oder 400 mg (1-mal alle 6 Wochen) verabreicht. Dazu geht der pU von einer Dosierung pro Behandlungstag für Cisplatin von 75 mg/m² KOF, für Pemetrexed von 500 mg/m² KOF und für Gemcitabin von 1000 mg/m² KOF aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Pembrolizumab decken sich mit den Angaben der zugehörigen Fachinformation [1]. Demnach wird Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung entweder in einer Dosierung pro Behandlungstag von 200 mg (1-mal alle 3 Wochen) oder 400 mg (1-mal alle 6 Wochen) verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Cisplatin setzt der pU in Abhängigkeit des Kombinationspartners einen Verbrauch pro Gabe von 75 mg/m² KOF (in Kombination mit Gemcitabin, Pemetrexed und Docetaxel) und 120 mg/m² KOF (in Kombination mit Vinorelbin) an und verweist dabei auf die Zulassungsstudie (KEYNOTE-671) bzw. auf die DGHO-Therapieprotokolle zur Induktionschemotherapie [18]. Der vom pU angegebene Verbrauch lässt sich anhand der Quellen nachvollziehen. Jedoch lässt sich für Cisplatin, je nach Kombinationspartner, anhand der Tragenden Gründe zu Nivolumab [19,20] sowie der NCCN-Leitlinie [22] auch abweichend ein Verbrauch von 80 mg/m² KOF oder 100 mg/m² KOF entnehmen (siehe dazu unten bei den jeweiligen Kombinationspartnern).

Für Gemcitabin (in Kombination mit Cisplatin) setzt der pU mit Verweis auf die Zulassungsstudie (KEYNOTE-671) einen Verbrauch von 1000 mg/m² KOF an. Dies ist anhand der Quelle zwar nachvollziehbar. Jedoch lässt sich weiteren Quellen [18-20,22] übereinstimmend ein abweichender Verbrauch von 1250 mg/m² KOF entnehmen.

Für Pemetrexed (in Kombination mit Cisplatin) setzt der pU mit Verweis auf die Zulassungsstudie (KEYNOTE-671) einen Verbrauch von 500 mg/m² KOF an. Dies ist anhand der Quelle nachvollziehbar. Zudem lässt sich dieser Verbrauch anhand weiterer Quellen [19,20,22] nachvollziehen.

Für Vinorelbin (in Kombination mit Cisplatin) setzt der pU mit Verweis auf das DGHO-Therapieprotokoll zur Induktionschemotherapie einen Verbrauch von 30 mg/m² KOF an [18]. Dies ist anhand der Quelle nachvollziehbar. Zudem lässt sich der vom pU angegebene

Verbrauch weiteren Quellen [19,20,22] entnehmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es, je nach zugrunde gelegter Quelle, zu einer abweichenden Dosierung (beispielsweise 80 mg/m² KOF [19,20] statt 120 mg/m² KOF [18]) des Kombinationspartners Cisplatin – als die vom pU veranschlagte – kommen kann.

Für Docetaxel (in Kombination mit Cisplatin) setzt der pU mit Verweis auf das DGHO-Therapieprotokoll zur Induktionschemotherapie einen Verbrauch von 75 mg/m² KOF an [18]. Dies ist anhand der Quelle nachvollziehbar. Zudem lässt sich dies weiteren Quellen [19,20,22] entnehmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass den Tragenden Gründen zu Nivolumab auch eine abweichende Dosierung (beispielsweise 80 mg/m² KOF [19,20] statt 75 mg/m² KOF [18]) des Kombinationspartners Cisplatin – als die vom pU veranschlagte – zu entnehmen ist.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Gemcitabin und Docetaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024 wieder.

Für Cisplatin in der Wirkstärke 50 mg entstehen höhere Kosten als für das vom pU veranschlagte Präparat, da der pU nicht ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert.

Für Pemetrexed lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 500 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen, die jedoch weniger zweckmäßig ist als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 1000 mg).

Für Vinorelbin in den Wirkstärken 10 mg und 50 mg berücksichtigt der pU nicht den packungsbezogenen Verwurf der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht (siehe Abschnitt II 2.1). Abweichend zum Vorgehen des pU lässt sich für Vinorelbin eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Stückelung darstellen (2-mal je 1 Packung à 1 Stück 50 mg und 10 mg sowie 1-mal je 1 Packung à 10 Stück 50 mg und 10 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %) und für die forcierte Diurese mit Mannitol. Dabei berücksichtigt der pU keinen packungsbezogenen Verwurf für die von ihm angesetzte Packung, der jedoch aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer der platinbasierten Kombinationschemotherapie (siehe Abschnitt II 2.1) zu berücksichtigen wäre.

Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation. Diese können abweichen, da der pU beispielsweise für Dexamethason keinen packungsbezogenen Verwurf ansetzt, der

jedoch aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer der platinbasierten Kombinationschemotherapie zu berücksichtigen wäre (siehe Abschnitt II 2.1).

Für alle Wirkstoffe veranschlagt der pU Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 1. Quartal 2024) [24]. Diese sind einerseits größtenteils je Wirkstoff nachvollziehbar, andererseits jedoch teilweise unterschätzt, da der pU für Cisplatin und Docetaxel eine zu geringe Infusionsdauer gemäß Fachinformation [25,26] ansetzt. Darüber hinaus beachtet der pU bei allen Kombinationstherapien nicht, dass bei der Gabe von verschiedenen Wirkstoffen in Kombination am selben Tag die Gesamtdauer der Behandlung für die Auswahl der EBM-Ziffern berücksichtigt werden muss.

Für alle Wirkstoffe der Therapieregime können gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen, die der pU nicht veranschlagt [1,25-29].

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [30,31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 26 170,88 € bis 26 206,72 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. von 25 954,88 € bis 25 990,72 € (6-wöchentliche Anwendung). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU ermittelt für Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 28 618,24 € bis 28 654,08 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. von 28 402,24 € bis 28 438,08 € (6-wöchentliche Anwendung). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß

Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen (siehe Abschnitt II 2.3) sowie trotz der Möglichkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung von Pemetrexed als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3). Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Adjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Pembrolizumab als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 74 365,72 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. 79 330,16 € (6-wöchentliche Anwendung). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata (siehe Abschnitt II 2.1) ist Folgendes zu beachten:

Für alle Therapieregime mit Cisplatin als Kombinationspartner sind die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Auch die Arzneimittelkosten für Cisplatin + Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel, trotz der zusätzlichen Abweichung der Arzneimittelkosten von Vinorelbin, die aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs entstehen (siehe Abschnitt II 2.3). Zudem ist die Kombination Cisplatin + Pemetrexed in der Größenordnung plausibel, trotz der beschriebenen etwas höheren Kosten für Cisplatin und der Möglichkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung für Pemetrexed als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.3).

Losgelöst davon ist darauf hinzuweisen, dass es bei der Auswahl eines abweichenden Behandlungsmodus (siehe Abschnitt II 2.1) bzw. eines abweichenden Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) je Wirkstoff bzw. Therapieregime zu abweichenden Arzneimittelkosten pro Jahr kommen kann.

Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Zudem setzt der pU

teilweise zu niedrige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wodurch diese abweichen können.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika nach Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für die Kombinationschemotherapie Cisplatin + Paclitaxel macht der pU keine Angaben, da die Kosten seiner Angabe nach nicht bezifferbar seien.

Adjuvante Behandlungsphase

Für die adjuvante Behandlungsphase gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten nicht bezifferbar sind. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Zu bewertende Therapie						
Neoadjuvant						
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (3-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^c	24 368,60	202,28–238,12	1600,00	26 170,88–26 206,72	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, trotz etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (6-wöchentliche Anwendung)		24 368,60	186,28–222,12	1400,00	25 954,88–25 990,72	
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed (3-wöchentliche Anwendung)		27 218,56	199,68–235,52	1200,00	28 618,24–28 654,08	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel, trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen, sowie der Möglichkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung von Pemetrexed als vom pU veranschlagt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed (6-wöchentliche Anwendung)		27 218,56	183,68–219,52	1000,00	28 402,24–28 438,08	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Adjuvant						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie ^c	72 961,72	104,00	1300,00	74 365,72	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung)		78 574,16	56,00	700,00	79 330,16	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 1)						
Neoadjuvant^d						
Nivolumab + platinbasierte Therapie	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 1)	k. A.				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angabe.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Adjuvant						
BSC ^e	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 1)	nicht bezifferbar				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 2) Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von^f						
Neoadjuvant^d						
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 2)	2513,20	175,71–202,59	1500,00	4188,91–4215,79	Für alle Therapieregime mit Cisplatin als Kombinationspartner sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, trotz etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers entstehen. Zudem sind die Arzneimittelkosten für Cisplatin + Vinorelbin trotz der zusätzlichen Abweichung der Arzneimittelkosten von Vinorelbin aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs in der Größenordnung plausibel. Zudem ist die Kombination Cisplatin + Pemetrexed in der Größenordnung plausibel, trotz der beschriebenen etwas höheren Kosten für Cisplatin und der Möglichkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung von Pemetrexed als vom pU veranschlagt Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Cisplatin + Gemcitabin	Fortsetzung	1918,84	170,28–206,12	1200,00	3289,12–3324,96	Fortsetzung
Cisplatin + Docetaxel		1807,35	103,71–130,59	600,00	2511,06–2537,94	
Cisplatin + Pemetrexed		4768,80	167,68–203,52	800,00	5736,48–5772,32	
Cisplatin + Paclitaxel		nicht bezifferbar				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angabe, da die Kosten seinen Ausführungen nach nicht bezifferbar sind
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ⁶		k. A.				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angabe.
Simultane Strahlenchemotherapie mit platinbasierter Kombinationschemotherapie		k. A.				Der pU liefert in Modul 3 A keine Angabe.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Adjuvant						
BSC ^e	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie (Fragestellung 2)	nicht bezifferbar				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die jeweilige Bewertung erfolgt unter der Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata.</p> <p>c. neoadjuvant: in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie; adjuvant: Monotherapie</p> <p>d. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>f. 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</p> <p>g. Drittgenerationszytostatikum: Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R0-Resektion: vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde Gewebe</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt wird. Zudem ist laut pU derzeit keine Differenzierung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung möglich, da keine geeigneten Daten hierzu vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut. Datenbankabfrage - Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2024]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022-2030. Modellannahme: G1-L2-W2 (Basis: 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL:
<https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1707298878665>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Arbeitspapier. Auftrag: GA17-02. Version: 1.0. Stand: 29.07 [online]. 2019 [Zugriff: 19.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Prufung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
6. Archie VC, Thomas CR Jr. Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist* 2004; 9(5): 550-555. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-550>.
7. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K et al. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 4): S342-358.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.08>.
8. Hutchings HE, Cox J, Westra J et al. Treatment patterns and outcomes in patients with Pancoast tumors: a national cancer database analysis. *J Thorac Dis* 2023; 15(1): 33-41.
<https://doi.org/10.21037/jtd-22-1077>.
9. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis* 2014; 6(Suppl 1): S108-S115.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.29>.

10. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021) [online]. 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2023-A1_230720.pdf&cid=114363.
11. A. I. O. Studien, iOmedico. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report. Database cut: 31 Dec 2023. 2024.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 21. Dezember [online]. 2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 15. Januar [online]. 2024 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
14. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – Stand: November [online]. 2022 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/0070L – März [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-74>.
17. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthherapie, Stand: April [online]. 2023 [Zugriff: 20.03.2024]. URL: <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2023/onkopedia-lungenkarzinom-therapieplaene-aktualisiert>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_BAnz.pdf.
21. 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; 383(9928): 1561-1571. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62159-5).
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer - Version 5.2024 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.
25. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2023.
26. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober. 2023.

27. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2023.
28. AxioNovo. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2023.
29. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Pemetrexed Ribosepharm 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2022.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.