

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotorasib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) G12C-Mutation (gemäß G-BA KRAS p.G12C-Mutation), bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{e, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	▪ patientenindividuelle Therapie^j unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert. d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen) i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 2 und 3, ohne eine Auswahl zu treffen. Abweichend von der Festlegung des G-BA erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 um die Therapieoption Docetaxel. Die Abweichung des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU für Fragestellung 1 keine Evidenz für Sotorasib im Vergleich mit Docetaxel vorlegt.

Die Fragestellungen 1 bis 3 bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht separat. Stattdessen gibt er bereits bei der Formulierung der Fragestellung an, auf eine Aufteilung in die 3 Teilpopulationen des G-BA auf Basis der Vortherapien zu verzichten. Dies begründet er damit, dass die verfügbare Patientenpopulation aus seiner Zulassungsstudie auf Interventionsseite zu > 80 % der Fragestellung 3 zuzuordnen sei. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht er Daten aus einem Register heran, nimmt dabei ebenfalls keine Unterteilung in Teilpopulationen vor und begründet dies mit einer geringen Patientenzahl. Zu welcher Fragestellung er die Patientenpopulation aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnet, gibt er dabei nicht an. Obwohl auf Interventionsseite zum weitaus überwiegenden Teil Daten für Fragestellung 3 vorliegen und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

unklar bleibt, welcher Fragestellung der pU die Patientenpopulation zuordnet, leitet er auf Basis dieser Daten den Zusatznutzen abschließend für die gesamte Zielpopulation ab.

Die Begründung für die Abweichung von den 3 Fragestellungen des G-BA ist nicht stichhaltig und das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auftragsgemäß getrennt für die 3 festgelegten Fragestellungen des G-BA.

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools für die 3 Fragestellungen keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine Daten für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt Ergebnisse einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite vor. Darüber hinaus führt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch und nutzt dafür diese nicht kontrollierte Studie auf Interventionsseite sowie Ergebnisse einer Registerstudie aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Auf Interventionsseite schließt der pU die nicht kontrollierte Studie CodeBreak 100 für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ein und zieht dafür die Ergebnisse zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C Mutation heran, die nach einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und / oder einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie eine Krankheitsprogression aufwiesen. Von den 126 Patientinnen und Patienten entsprechen 102 (81 %) der vom G-BA festgelegten Patientenpopulation für Fragestellung 3. Die Behandlung mit Sotorasib entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates. Weitere Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und karzinom-spezifische Symptome. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU für seinen angestrebten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien die Registerstudie CRISP KRAS G12C

basierend auf dem Patientenregister Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) heran. In die Registerstudie CRISP KRAS G12C wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die eine KRAS G12C Mutation aufwiesen und mit einer Zweitlinientherapie behandelt wurden. Welcher Fragestellung diese Patientenpopulation zuzuordnen ist, gibt der pU nicht an. Der pU stellt für den deskriptiven Vergleich mit der Studie CodeBreak 100 Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben dar.

Vom pU vorgelegte Evidenz für Nutzenbewertung nicht geeignet

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite nicht gewährleistet

Der finale Studienpool des pU besteht auf Vergleichsseite einzig aus der oben beschriebenen Registerstudie CRISP KRAS G12C. Der pU nennt keine Gründe, warum im vorgelegten Dossier für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten aus dem CRISP-Register herangezogen wurden, obwohl weitere potenziell relevante Patientenregister existieren, in die Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationen (einschließlich KRAS G12C Mutation) eingeschlossen wurden. So benennt der pU im Beratungsgespräch mit dem G-BA (09.04.2021) selbst bereits die Flatiron-Health-Datenbank als mögliche weitere Datenquelle. Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank legt der pU auch für das Bewertungsverfahren zu Sotorasib durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vor. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit unvollständig.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Es handelt sich bei den vorgelegten Auswertungen um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Dabei liegen nur Auswertungen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich ist. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Keine Bearbeitung der 3 Fragestellungen des G-BA

Der pU verzichtet auf beiden Seiten des Vergleichs auf eine Unterteilung in die 3 Patientenpopulationen des G-BA. Es ist insgesamt unklar, welche Fragestellung der pU mit seinem deskriptiven Vergleich adressiert. Die Patientenpopulation aus der Registerstudie CRISP KRAS G12C bildet auf Basis der verabreichten Vortherapien eine alle 3 Fragestellungen des G-BA umfassende Patientenpopulation ab. Diese Patientenpopulation ist – unabhängig von der generellen Nichteignung des hier vorgelegten Vergleichs – als Kontrollgruppe für die Studie CodeBreak 100 ungeeignet, da > 80 % der eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten in der Studie CodeBreak 100 der Fragestellung 3 des G-BA zuzuordnen sind. Dass der pU auf Basis dieser Datenkonstellation den Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableitet, ist insgesamt weder nachvollziehbar noch sachgerecht.

Fazit

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Zum einen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nicht geeignet, da es sich um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien handelt und dabei keine ausreichend großen Effekte vorliegen. Zum anderen ist die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus sind die Daten aus der Studie CodeBreak 100 inhaltlich unvollständig aufbereitet, da nicht alle Datenschnitte dargestellt wurden. Zudem nimmt der pU keine Bearbeitung anhand der 3 vom G-BA festgesetzten Fragestellungen vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insgesamt nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib.

Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{c, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie ^j unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert. d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen) i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.