

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 Sotorasib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.01.2023 übermittelt.

Gemäß den Tragenden Gründen zu dem Beschluss vom 04.08.2022 fand die Befristung der Patientengruppen b) und c) ihren Grund darin, dass der pU von der Europäischen Arzneimittel-Agentur verpflichtet wurde, die Ergebnisse und u. a. den Studienbericht für die Primäranalyse der Phase-III-Studie CodeBreak 200 bis zum 31.03.2023 vorzulegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit KRAS-G12C-positivem, fortgeschrittenem NSCLC im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel zu bestätigen. Um zeitnah eine aussagekräftigere Datenlage zum Gesamtüberleben, aber auch zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in die Nutzenbewertung einzubeziehen, wurde daher der Beschluss für die Patientengruppen b) und c) befristet.

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 Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie bzw. mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie eine Progression festgestellt wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die relevanten Patientengruppen der vorliegenden Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib

| Fragestellung ^a | Indikation ^b | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^d oder ▪ Pemetrexed^{d, e} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^f oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^g |
| 3 | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^h in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^h und einer platinhaltigen Chemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapieⁱ unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbine |

a. Gemäß Beschluss vom 04.08.2022 wurde eine Befristung für die Patientengruppen b) und c) entsprechend Fragestellungen 2 und 3 aus der Bewertung A22-28 vorgenommen. Fragestellung 1 aus der Bewertung A22-28 ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.
 b. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie 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.
 c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren
 e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie
 f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen)
 g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie
 h. 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.
 i. 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. Bei Single-Komparator-Studien wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

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

Die Fragestellungen 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Patientengruppen b) und c) in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 2 und 3, ohne für Fragestellung 2 eine Auswahl zu treffen.

Die Fragestellungen 2 und 3 bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht separat. Stattdessen gibt er bereits bei der Formulierung der Fragestellung an, auf eine Aufteilung in die beiden Patientengruppen entsprechend der vom G-BA formulierten Fragestellungen zu verzichten. Dies begründet er damit, dass die Studienpopulation der vorgelegten Studie (siehe Abschnitt I 4.1.) mehrheitlich (96,8 %) der Fragestellung 3 zuzuordnen sei.

Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen 2 und 3. 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.

Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie CodeBreak 200

Die Studie CodeBreak 200 ist eine noch laufende 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit molekular diagnostizierter KRAS G12C-Mutation eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten während oder nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapie für das fortgeschrittene oder inoperable Krankheitsstadium eine Krankheitsprogression aufweisen. Die Vortherapie sollte eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in Kombination mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper oder eine sequenzielle Therapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie und einem PD-1- / PD-L1-Antikörper enthalten, es sei denn, es lag für eine der erforderlichen Therapien eine Kontraindikation vor. Für den Einschluss in die Studie sollten die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , keine relevanten Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion und keine hämatologischen Einschränkungen haben.

Insgesamt wurden 345 Patientinnen und Patienten in die Studie CodeBreak 200 eingeschlossen, die in einem Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Sotorasib (N = 171) oder Docetaxel (N = 174) randomisiert wurden.

Die Behandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel entsprach den Vorgaben der Fachinformationen. Die Behandlung mit Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Unverträglichkeit der Behandlung, dem Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod fortgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben gemäß einer verblindeten, unabhängigen zentralen Bewertung. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und karzinom-spezifische Symptomatik. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie CodeBreak 200 ist noch laufend. Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 02.08.2022 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar.

Studie CodeBreak 200 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellung 3 können im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie infrage kommen.

Die vorgelegte Studie CodeBreak 200 ist eine Single-Komparator-Studie, in welcher alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Docetaxel als Monotherapie erhalten haben. Es wurde in der Studie keine patientenindividuelle Therapie angeboten, worunter eine Auswahl eines Wirkstoffs durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie zu verstehen ist. Der pU begründet diese Einschränkung der Behandlungsoptionen auf Docetaxel bzw. die Vorlage einer Single-Komparator-Studie nicht. Er legt auch keine Informationen dazu vor, dass Docetaxel die individuell am besten geeignete Therapie für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms darstellt und daher einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in der Studie CodeBreak 200 nicht adäquat umgesetzt. Die Studie CodeBreak 200 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib 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 Sotorasib.

Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung ^a | Indikation ^b | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 2 | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^d oder ▪ Pemetrexed^{d, e} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^f oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib^g | Zusatznutzen nicht belegt |
| 3 | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^h in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^h und einer platinhaltigen Chemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapieⁱ unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbine | Zusatznutzen nicht belegt |

a. Gemäß Beschluss vom 04.08.2022 wurde eine Befristung für die Patientengruppen b) und c) entsprechend Fragestellungen 2 und 3 aus der Bewertung A22-28 vorgenommen. Fragestellung 1 aus der Bewertung A22-28 ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

b. 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.

c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren

e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der Tumorzellen)

g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

h. 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.

i. 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. Bei Single-Komparator-Studien wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

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.