

Sotorasib (NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

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 spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-06

Version: 1.0

Stand: 25.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1544

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotorasib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.01.2023

Interne Projektnummer

A23-06

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M.

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

- Annette Christoph
- Simone Heß
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Ana Liberman
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Sotorasib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Sotorasib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 3
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Sotorasib wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

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 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.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 04.08.2022 eine Befristung des Beschlusses zu Patientengruppe b) (Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom [NSCLC] mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie) und Patientengruppe c) (Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom [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) bis zum 01.07.2023 aus [1]. Mit Beschluss vom 05.01.2023 wurde die ursprünglich bis zum 01.07.2023 befristete Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 01.02.2023 verkürzt [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sotorasib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sotorasib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 [3].

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. Nachdem der pU den G-BA darüber informiert hat, dass eine vollständige Darstellung aller für eine erneute Nutzenbewertung relevanter Endpunkte vor Ablauf der vom G-BA gesetzten Frist möglich sei, wurde die ursprüngliche Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses verkürzt, um die Einbeziehung der Ergebnisse der Phase-III-Studie CodeBreak 200 für die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V zeitnah zu gewährleisten.

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.

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.

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, 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 Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, 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 Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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.11
I 3 Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.....	I.14
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.14
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.14
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
I 4 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	I.16
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.19
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.21
I 6 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.25
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.26

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib	I.6
Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib	I.12
Tabelle 5: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1 / PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 / Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

I 2 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 die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die relevanten Patientengruppen der vorliegenden Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung.

Tabelle 4: 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 Vinorelbin

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 [5]. Fragestellung 1 aus der Bewertung A22-28 [6] 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 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.

I 3 Fragestellung 2: Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sotorasib (Stand zum 23.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotorasib (letzte Suche am 14.02.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung die RCT CodeBreak 200 [7]. Er nimmt jedoch keine Aufteilung der Gesamtstudienpopulation in Patientengruppen gemäß der vom G-BA formulierten Fragestellungen 2 und 3 vor. Dies begründet er damit, dass die Studienpopulation der vorgelegten Studie (siehe Abschnitt I 4.1) mehrheitlich (96,8 %) der Fragestellung 3 zuzuordnen sei. Dies ist nachvollziehbar, da von den 345 Patientinnen und Patienten der Studie 334 (96,8 %) eine vorausgehende Behandlung mit PD-1- / PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie (in Kombination oder sequenziell) erhielten und damit der vom G-BA festgelegten Patientengruppe für Fragestellung 3 entsprechen. Damit liegen insgesamt keine geeigneten Daten für die Bewertung der Fragestellung 2 vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde) ohne Unterscheidung nach Fragestellungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 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

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sotorasib (Stand zum 23.11.2022)
- bibliografische Recherche zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sotorasib (letzte Suche am 23.11.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotorasib (letzte Suche am 14.02.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Sotorasib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT CodeBreak 200 [7] und zieht diese für seine Bewertung heran. Entsprechend den Befristungsaufgaben des G-BA sollten die Ergebnisse aus dem klinischen Studienbericht dieser Studie für eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf vorgelegt werden.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der 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. Zudem durften die Tumorzellen keine weiteren onkogenen Treibermutationen (einschließlich Genmutationen bei epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR] und anaplastischer Lymphomkinase [ALK]) aufweisen.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der Vortherapien (1 vs. 2 vs. ≥ 2), der Herkunft (asiatisch vs. nicht asiatisch) und der Vorgeschichte einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel entsprach den Vorgaben der Fachinformationen [8,9]. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Unverträglichkeit der Behandlung, dem Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod fortgesetzt. Eine Fortsetzung der Behandlung war nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes unter bestimmten vordefinierten Bedingungen möglich.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben gemäß einer verblindeten, unabhängigen zentralen Bewertung. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und karzinomspezifische 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.

Von den 345 Patientinnen und Patienten erhielten 334 (96,8 %) eine vorausgehende Behandlung mit PD-1- / PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie (in Kombination oder sequenziell) und entsprechen damit der vom G-BA festgelegten Patientengruppe für Fragestellung 3. Eine Vorbehandlung ausschließlich mit einer platinhaltigen Chemotherapie erhielten im Interventionsarm 6 (3,5 %) Patientinnen und Patienten bzw. 3 (1,7 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Eine Patientin oder 1 Patient des Vergleichsarms wurde lediglich mit einer PD-1- / PD-L1-Inhibitor-Therapie vorbehandelt. Angaben zu Kontraindikationen gegenüber einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie oder einer Behandlung mit einem PD-1- / PD-L1-Inhibitor legt der pU nicht vor. Bei fast allen Patientinnen und Patienten (96,8 %) lag ein Nicht-

Plattenepithelkarzinom vor. Etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS von 0 auf, 2 Drittel wurden einem ECOG-PS von 1 zugeordnet.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie CodeBreak 200

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 Prüffärztin 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 in Modul 4 A 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.

Im Studienprotokoll sowie in der Publikation zur Studie diskutiert der pU das gewählte Studiendesign, insbesondere, warum anstelle der Kombination von Docetaxel mit Ramucirumab oder Nintedanib als Vergleichsbehandlung eine Docetaxel-Monotherapie eingesetzt wurde [7,10]. Die Argumentation des pU greift in der vorliegenden Nutzenbewertung für beide Wirkstoffkombinationen nicht. Vielmehr kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Unterversorgung der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit möglichen Auswirkungen auf die beobachteten Effekte vorliegt. Dies wird im Folgenden erläutert.

Mit Verweis auf die Studie REVEL [11] erklärt der pU im Studienprotokoll, dass die Kombination aus Docetaxel und Ramucirumab gegenüber Docetaxel-Monotherapie einen Vorteil habe, jedoch weniger bei älteren Patientinnen und Patienten > 65 Jahre eingesetzt werde und bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit besserem ECOG-PS verwendet werden solle. Jedoch umfasst die Studienpopulation der Studie CodeBreak 200 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 1, d. h. mit besserem Gesundheitsstatus und gut die Hälfte der Patientinnen und Patienten war jünger als 65 Jahre alt. Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel ist gemäß Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet angezeigt [12] und stellt somit wahrscheinlich für einen relevanten Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine adäquate Therapieoption dar.

Weiterhin weist der pU im Studienprotokoll sowie in der Publikation zur Studie zwar darauf hin, dass die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib einen Vorteil gegenüber der Docetaxel-Monotherapie habe, erklärt die Auswahl von Docetaxel als Vergleichstherapie jedoch damit, dass die Kombination nicht in allen Ländern, in denen die Studie durchgeführt werde, zur Verfügung stehe. Im deutschen Versorgungskontext ist dagegen Nintedanib in Kombination mit Docetaxel verfügbar und im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation angezeigt [13]. Auch die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib kann daher für einen relevanten Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine adäquate Therapieoption darstellen.

Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum Docetaxel für die in die Studie CodeBreak 200 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die patientenindividuell beste Behandlungsoption darstellt und gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer patientenindividuellen Therapie (siehe Tabelle 4) zu bevorzugen ist. In den Fachinformationen für die verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschriebene Einschränkungen beispielsweise bei Nieren- (Pemetrexed, Erlotinib) oder Leberfunktionseinschränkungen (Erlotinib, Vinorelbin) oder Knochenmarkseinschränkung / hämatologischen Problemen (Pemetrexed, Vinorelbin) liegen bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten der Studie CodeBreak 200 nicht vor. Vielmehr weisen die Patientinnen und Patienten der Studie alle einen ECOG-PS ≤ 1 auf und zeigen entsprechend der Ein- bzw. Studienausschlusskriterien keine relevanten Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion sowie keine hämatologischen Einschränkungen.

Von dieser Einschätzung ist die Eignung von Afatinib als Therapieoption für eingeschlossene Patientinnen und Patienten ausgenommen. Gemäß Fachinformation ist Afatinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie angezeigt [14]. Die Studienpopulation der Studie CodeBreak 200 wies jedoch zu 96,8 % ein Nicht-Plattenepithelkarzinom auf.

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten 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 keine geeigneten

Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde) ohne Unterscheidung nach Fragestellungen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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 Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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 [5]. Fragestellung 1 aus der Bewertung A22-28 [6] ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>			

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. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12CMutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12CMutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5807/2023-01-05_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_BAnz.pdf.
3. 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) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Sotorasib D-787 [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8994/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_ZD.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotorasib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-28_sotorasib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

7. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G12C) mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0).
8. Amgen. LUMYKRAS 120 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Sanofi. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2021 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Amgen. Clinical Study Protocol: Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C. 2022.
11. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384(9944): 665-673. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X).
12. Lilly. Cyramza 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung iner Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Boehringer Ingelheim. Vargatef Weichkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Sotorasib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
sotorasib OR AMG-510

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
sotorasib* OR AMG-510 OR AMG510 OR (AMG 510)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
sotorasib OR AMG-510 OR AMG510 OR AMG 510

I Anhang B 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.

„Amgen verfügt über ein Pharmakovigilanz-System, um die Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanz-Plan ergeben, zu erfüllen. Eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle von Sotorasib ist dementsprechend sichergestellt. Es ergeben sich insbesondere folgende zu beachtende Punkte:

Anforderung an die Diagnostik

- *Es sind keine, über die ärztliche Routine hinausgehenden, Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC erforderlich.*
- *Das Vorhandensein einer KRAS G12C-Mutation muss vor Beginn der LUMYKRAS-Therapie mittels eines validierten Tests bestätigt werden.*

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals / spezielle Notfallmaßnahmen

- *Die Behandlung mit Sotorasib muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln in der Tumorthherapie hat. Die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht mit speziellen Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein.*

Behandlung und Behandlungsdauer

- *Die Behandlung mit LUMYKRAS wird bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten empfohlen.*

Anwendung bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Feststoffen

- *Die Patienten sollten die Tabletten in 120 ml zimmerwarmem Wasser ohne Kohlensäure auflösen, ohne sie zu zerkleinern. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten müssen so lange umrühren, bis sich die Tabletten in kleine Stücke aufgelöst haben (die Tabletten lösen sich nicht vollständig auf), und es sofort trinken. Das Aussehen der Lösung kann von blass- bis hellgelb variieren. Das Behältnis muss mit zusätzlichen 120 ml Wasser, welches sofort getrunken werden muss, gespült werden. Wird der Inhalt nicht sofort getrunken, muss der Patient erneut umrühren, um sicherzustellen, dass die Tabletten aufgelöst sind. Die Lösung muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von zwei Stunden getrunken wird.*
- *Falls die Anwendung über eine nasogastrale (NG) Sonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde erfolgen muss, ist das oben beschriebene*

Vorgehen für das initiale Auflösen und das Spülen der Reste der 120 mg Tabletten zu befolgen. Die Lösung und Spülung sollten gemäß den Anweisungen des Herstellers der NG- oder PEG-Sonde mit den entsprechenden Wassermengen angewendet werden. Die bei Raumtemperatur aufbewahrte Lösung ist innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung anzuwenden.

Kontrazeption

- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine Schwangerschaft während einer Behandlung mit LUMYKRAS zu vermeiden ist.*

Überwachungsmaßnahmen

- **Leberfunktion**

o Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS, alle 3 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten, anschließend einmal monatlich oder je nach klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen.

- **Lungenfunktion**

o Patienten sind auf neue oder sich verschlechternde die Lunge betreffende Symptome zu überwachen, die auf eine ILD / Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber).

Wechselwirkungen

- *In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sotorasib durch Cytochrom P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) ist. Sotorasib war in vitro ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Sotorasib ist ein In-vitro-Inhibitor von CYP2C8, CYP2D6 und CYP3A. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sotorasib ein Inhibitor von humanem Organo-Anionen-Transporter (OAT)1/3, OATP1B1, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und P-gp ist.*

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib

Säurereduzierende Wirkstoffe

- *Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI (Omeprazol) oder einem H2-Rezeptorantagonisten (Famotidin) führte zu einer Verringerung der Sotorasib-Konzentration.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib führte bei Anwendung zu den Mahlzeiten (Mahlzeiten mit standardmäßiger Kalorienzahl und moderatem Fettanteil) zu einer Senkung der Cmax von*

Sotorasib um 65 % und der AUC um 57 %. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Famotidin, die zehn Stunden vor und zwei Stunden nach einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib gegeben wurde, führte zu einer Senkung der Cmax von Sotorasib um 35 % und der AUC um 38 %.

- Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib zu einer Senkung der Cmax von Sotorasib um 57 % und der AUC um 42 %.*
- Die gleichzeitige Anwendung von PPI und H2-Rezeptor-Antagonisten mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Sotorasib nicht bekannt sind. Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, sollte LUMYKRAS entweder vier Stunden vor oder zehn Stunden nach der Anwendung eines lokal wirksamen Antazidums eingenommen werden.*
- Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Itraconazol (ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp) erhöhte nicht die Exposition von Sotorasib in einem klinisch signifikanten Ausmaß. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung von LUMYKRAS empfohlen.*

Starke CYP3A4-Induktoren

- Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Mehrfachdosen eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) führte zu einer Senkung der Cmax von Sotorasib um 35 % und der AUC um 51 %. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da sie die Exposition von Sotorasib verringern kann.*

Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

- Sotorasib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit CYP3A4-Substraten führte zu einer Verringerung ihrer Plasmakonzentrationen, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann.*
- Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) führte zu einer Senkung der Cmax von Midazolam um 48 % und der AUC um 53 %.*
- Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormoneller Verhütungsmittel, Pimozid, Chinidin,*

Sirolimus und Tacrolimus, ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis des CYP3A4-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.

CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

- *In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Sotorasib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.*

CYP2D6-Substrate

- *In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2D6 hemmen kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn LUMYKRAS zusammen mit CYP2D6-Substraten (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol) angewendet wird, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.*

BCRP-Substrate

- *LUMYKRAS ist ein schwacher BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit einem BCRP-Substrat führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen des BCRP-Substrats, was die Wirkung des Substrats erhöhen kann.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) führte zu einem Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin um 70 % und der AUC um 34 %.*
- *Wenn LUMYKRAS zusammen mit einem BCRP-Substrat, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lapatinib, Methotrexat, Mitoxantron, Rosuvastatin und Topotecan angewendet wird, ist auf Nebenwirkungen des BCRP-Substrats zu überwachen und die Dosis des BCRP-Substrats gemäß seiner aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.*

Wirkung von Sotorasib auf P-gp-Substrate

- *Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Digoxin (ein P-gp-Substrat) erhöhte die C_{max} von Digoxin um das 1,9-Fache und die AUC_{inf} um das 1,2-Fache im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Digoxin. Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosierung des P-gp-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.“*

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.7
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.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
NSCLC	fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom
PD-1 / PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1/ Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UICC	Union for International Cancer Control

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

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sotorasib [1]. Demnach wird Sotorasib angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) p.G12C-Mutation Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) in:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1, nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung, da gemäß dem Beschluss vom 04.08.2022 [3] zum Vorgängerdossier von Sotorasib die Befristung nicht für diese Patientengruppe gilt, siehe Teil I Abschnitt 1.2)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.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 (Fragestellung 3)

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie besteht.

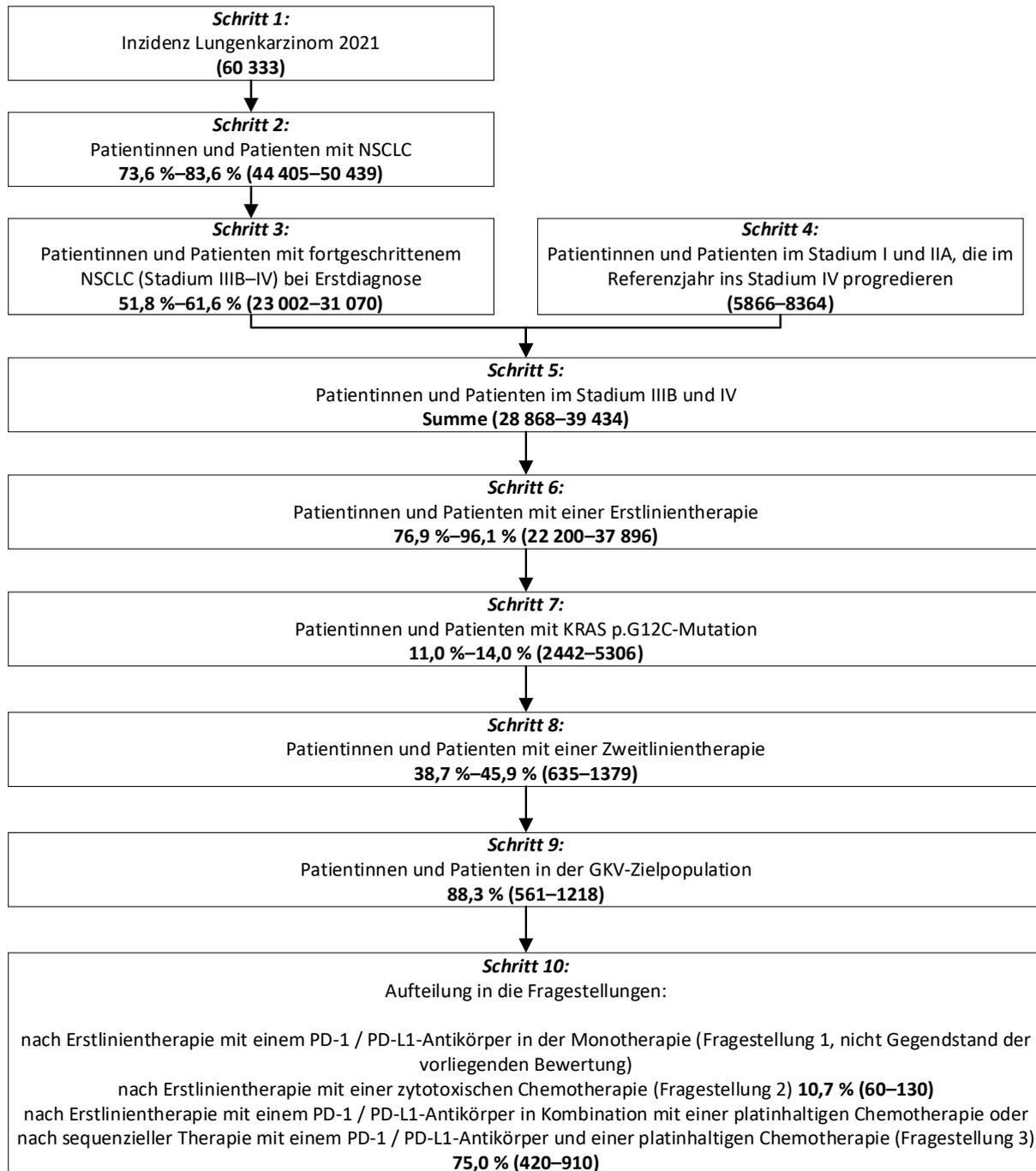
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, da es für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation bis zur Zulassung von Sotorasib keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen gab. Er führt aus, dass eine gezielte Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer KRAS p.G12C-Mutation das Potenzial habe, eine Verbesserung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil zu ermöglichen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU legt den Beschluss [3] und die Tragenden Gründe von Sotorasib aus dem Jahr 2022 zugrunde [4], in denen die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte geschätzt wird. Das Vorgehen wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

In der vom pU herangezogenen Herleitung auf Basis der Tragenden Gründe von Sotorasib [4] werden neben Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV bei Diagnose im Referenzjahr auch solche berücksichtigt, die im Referenzjahr ins Stadium IV progredieren. Im

Anschluss wird diese Patientengruppe auf die Erst- und Zweitlinientherapie sowie die KRAS p.G12C-Mutation eingegrenzt. In einem letzten Schritt wird die Gesamtpatientenzahl nach Fragestellungen aufgeteilt. Der pU weist über diese Herleitung 60 bis 130 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 und 420 bis 910 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 3 aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation legt der pU den Beschluss [3] und die Tragenden Gründe von Sotorasib aus dem Jahr 2022 zugrunde [4]. Das Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Schritt 8 unter der Anwendung der Anteilswerte (38,7 % bis 45,9 %) rechnerisch nicht nachvollziehbar ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert eine Spanne von 55 857 bis 61 825 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in der Altersgruppe ab 20 Jahren für das Jahr 2027. Der pU gibt an, dass der Untergrenze das veränderte Rauchverhalten und der Obergrenze die Prognose des Robert-Koch Instituts zugrunde liegt.

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 ^a	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^b	Kommentar
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	60–130	Der pU legt die Tragenden Gründe von Sotorasib aus dem Jahr 2022 zugrunde [4]. Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar[4].
	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.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 (Fragestellung 3)	420–910	
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>b. Angabe des pU.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</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 folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2):
 - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder
 - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
 - Nivolumab oder
 - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen) oder
 - Atezolizumab oder
 - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Patientinnen und Patienten 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 (Fragestellung 3):
 - patientenindividuelle Therapie 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

Der pU liefert in Modul 3A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,5-14].

Da in den Fachinformationen [1,5-14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,5-14].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Docetaxel, Pemetrexed, Ramucirumab und Vinorelbin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (Körpergröße: 1,72 m; Körpergewicht: 77,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sotorasib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022 wieder. Der pU weist darauf hin, dass seit 01. Januar 2023 für Sotorasib ein deutlich niedriger Apothekenverkaufspreis gilt, welcher zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar war.

Die Angaben zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 160 mg) darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 80 mg) ist.

Für Pemetrexed lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 850 mg und 1-mal 100 mg vs. pU 1-mal 1000 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Sotorasib, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Sotorasib, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – veranschlagt der pU Kosten für die Infusionstherapie. Dies ist zu großen Teilen nachvollziehbar. Für Atezolizumab kann gemäß Fachinformation [13] auch eine abweichende Gebührenordnungsposition (GOP) zu höheren Kosten angesetzt werden.

Für Pemetrexed und Vinorelbin setzt er Kosten für die Begleitmedikation an. Diese sind nachvollziehbar.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Sotorasib, Afatinib und Erlotinib – fallen gemäß Fachinformationen [5,7-9,11-14] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € bzw. 81 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [16].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Sotorasib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 121 016,60 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU weist darauf hin, dass seit 01. Januar 2023 für Sotorasib Jahrestherapiekosten von 52 958,22 € gelten sollen, welche zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für Nintedanib, Afatinib und Erlotinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Arzneimittelkosten

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind – mit Ausnahme von Vinorelbin – plausibel.

Die vom pU angebenen Arzneimittelkosten für Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel. Für Vinorelbin rundet der pU die Anzahl der benötigten Packungen ab und berechnet daraus die Jahrestherapiekosten. Daraus ergeben sich geringfügig niedrigere Jahrestherapiekosten.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € bzw. 81 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Für Atezolizumab kann gemäß Fachinformation [13] auch eine abweichende GOP zu höheren Kosten angesetzt werden.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	121 016,60	0	0	121 016,60	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU weist darauf hin, dass seit 01. Januar 2023 für Sotorasib Jahrestherapiekosten von 52 958,22 € gelten sollen, welche zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Docetaxel ^b	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	13 742,17	323,47	1409,40	15 475,04	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Für Atezolizumab können gemäß Fachinformation für die Infusionstherapie auch höhere Kosten anfallen. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € bzw. 81 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Pemetrexed ^c		37 075,40	260,15–309,54	1409,40	38 744,95–38 794,34	
Nivolumab		76 217,74	197,06	1853,10	78 267,90	
Pembrolizumab ^d		99 671,38	65,69–131,37	617,70–1235,40	100 354,76–101 038,15	
Atezolizumab		68 139,62–71 983,80	98,15–197,06	923,00–1853,10	69 506,39–74 033,96	
Docetaxel + Nintedanib ^e		45 752,26	323,47	1409,40	47 485,12	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^f in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper ^f und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)					
Afatinib		30 935,18	0	0	30 935,18	Die angegebenen Arzneimittelkosten – mit der Ausnahme von Vinorelbin – sind plausibel. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel. Mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib können für alle Wirkstoffe weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € bzw. 81 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Pemetrexed		37 075,40	260,15–309,54	1409,40	38 744,95–38 794,34	
Erlotinib		9851,84	0	0	9851,84	
Docetaxel		13 742,17	323,47	1409,40	15 475,04	
Docetaxel + Ramucirumab		70 592,32	868,43	2644,80	74 105,56	
Docetaxel + Nintedanib		45 752,26	323,47	1409,40	47 485,12	
Vinorelbin		7049,59–8499,30	468,10	4220,10	11 737,79–13 187,50	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU bzw. eigene Aufsummierung auf Basis der Angaben des pU b. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen) e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie f. 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.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund verschiedener Aspekte zurzeit nicht möglich sei.

Laut pU kann eine Behandlung mit Sotorasib sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Er geht davon aus, dass aufgrund der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

II 3 Literatur

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

1. Amgen. LUMYKRAS 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
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://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. 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). Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787.pdf.
4. 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) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf.
5. AxioNovo. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
6. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Boehringer I. Vargatef Weichkapseln: Fachinformation. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Eli Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Hexal. Erlotinib HEXAL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

11. Merck Sharp Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Puren Pharma. Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
13. Roche. Tecentriq 840 mg/1 200 mg: Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Stadapharm. Pemetrexed STADA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 29.11.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
16. 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: 19.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.