

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 (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom,
nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie))

Vom 3. August 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sotorasib (Lumykras) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	16
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4	Therapiekosten	19
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Sotorasib eingesetzt werden können.....	26
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Sotorasib (Lumykras) am 14. Februar 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. August 2022 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2023 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. Januar 2023 durch eine Befristung bis zum 1. Februar 2023 verkürzt.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lumykras am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. Januar 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG

mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sotorasib (Lumykras) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.08.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotorasib als Monotherapie:

- 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)

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotorasib als Monotherapie:

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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Nintedanib, Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.

Neben Sotorasib gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien, die laut Zulassung explizit bei Erwachsenen mit einer KRAS p.G12C-Mutation angewandt werden.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

- zu 3. Für das vorbehandelte fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Afatinib, Atezolizumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, und Ramucirumab vor.

Arzneimittel mit einer expliziten Zulassung zur Behandlung therapiebarer Mutationen bzw. für eine molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) werden nicht gelistet.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt. Es ist festzustellen, dass für die Behandlung des NSCLC in Bezug auf die KRAS p.G12C-Mutation keine höherwertige Evidenz vorliegt. Bislang gibt es neben Sotorasib keine weiteren zugelassenen Arzneimitteltherapien, die laut Zulassung explizit bei Vorliegen einer KRAS p.G12C-Mutation angewandt werden. Laut beteiligter Fachgesellschaften und laut European Public Assessment Report (EPAR) entsprechen die Behandlungsstandards denen des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne gezielt behandelbare onkogene Treibermutationen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen a) Erwachsenen mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Monotherapie-Vorbehandlung, b) Erwachsenen mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und c) 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 als Vorbehandlung unterschieden. Im vorliegenden Verfahren sind Patientinnen und Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung (Patientengruppe b) und 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 (Patientengruppe c) relevant.

b) Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Für Patientinnen und Patienten mit NSCLC, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei

überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorstologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit plattenepithelialer Tumorstologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Für Nivolumab zur Behandlung von Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie und mit nicht-plattenepithelialer Tumorstologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) angezeigt.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls zeigte sich in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für diese Patientengruppe Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Docetaxel in Kombination

mit Nintedanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

c) 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

Von der im vorliegenden Fall adressierten Therapiesituation können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).

Sowohl für die Therapiesituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie infrage unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorphistologie, wobei als Therapieoptionen Docetaxel, Pemetrexed, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib, Erlotinib und Afatinib genannt werden.

Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz dabei nicht hervor.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Für Afatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Plattenepithel-Histologie zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Hinsichtlich der vorgenannten Nutzenbewertungen ist allerdings zu beachten, dass diesen die Therapiesituation einer Zweitlinientherapie nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und somit

eine von der vorliegenden Therapiesituation in Bezug auf die Vortherapie abweichende Indikation zugrunde lag.

Insgesamt wird vom G-BA in Anbetracht der für die vorliegende Therapiesituation limitierten Evidenz als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Vinorelbin bestimmt.

Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Auswahl verschiedener Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die nach Zulassungsstatus der Arzneimittel und den Empfehlungen in den Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht kommen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sotorasib wie folgt bewertet:

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (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

c1) Erwachsene, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Sotorasib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende randomisierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie CodeBreak 200

zum Vergleich Sotorasib gegenüber Docetaxel vor. Die Studie wird in 148 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika seit 2020 durchgeführt.

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 kombinierte oder sequentielle platinhaltige Kombinationschemotherapie und einem PD-1-/PD-L1-Antikörper enthalten. Insgesamt erhielten 334 (96,8 %) Patientinnen und Patienten der Studie eine vorausgehende Behandlung mit PD-1- / PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie (in Kombination oder sequenziell). 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.

Die insgesamt 345 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (1 vs. 2 vs. > 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein), entweder zu einer Behandlung mit Sotorasib (N = 171) oder Docetaxel (N = 174) randomisiert.

Die Behandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel entsprach den Vorgaben der Fachinformationen mit Einschränkungen hinsichtlich einer erneuten Einnahme von Sotorasib nach Erbrechen bzw. hinsichtlich einer erlaubten Dosisreduktion von Docetaxel auf 55 mg/m² Körperoberfläche und bei Bedarf einer zweiten Dosisreduktion auf 37,5 mg/m² Körperoberfläche im Studienverlauf. Die Behandlung mit Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Unverträglichkeit der Behandlung, dem Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to follow-up oder Tod fortgesetzt. Bei Erfüllung bestimmter Kriterien nach Beurteilung der Prüffärztin/des Prüffarztes war eine Weiterbehandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel auch nach Krankheitsprogression möglich. Unter bestimmten Bedingungen, z.B. durften die Patientinnen und Patienten noch keine weitere Krebstherapie begonnen haben, war ein Therapiewechsel von Docetaxel auf Sotorasib nach ärztlichem Ermessen möglich.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 02.08.2022 dar.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vorgelegte Studie CodeBreak 200 ist eine Single-Komparator-Studie, in welcher alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Docetaxel als Monotherapie erhalten haben. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie – die eine patientenindividuelle Auswahl aus mehreren, benannten Behandlungsoptionen vorsieht – durch die Studie CodeBreak 200 nicht

umgesetzt. Im vorgelegten Dossier und im Rahmen der Stellungnahme begründet der pharmazeutische Unternehmer die Wahl von Docetaxel mit Vorteilen gegenüber den anderen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und führt zusätzlich die fehlende globale Verfügbarkeit einzelner Therapieoptionen an.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bezeichnen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Therapie des vorbehandelten NSCLC mit Docetaxel in Anbetracht der Vortherapie für die Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikationen als eine besonders relevante Therapieoption. Die weiteren Therapieoptionen, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind, spielen eine besonders relevante Rolle. Die weiteren Therapieoptionen, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind, spielen ebenfalls eine Rolle.

Auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen erachtet der G-BA die Studie CodeBreak 200 insgesamt als eine hinreichend geeignete Evidenzgrundlage, um eine Bewertung in Bezug auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vorzunehmen, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Infolgedessen wird eine getrennte Bewertung für Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe c1)) und Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe c2)), vorgenommen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

c1) Erwachsene, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie CodeBreak 200 definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit beginnend vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Progression der Zentrales Nervensystem (ZNS)-Metastasen

Der Endpunkt Progression im ZNS ist in der Studie CodeBreak 200 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS (Bewertung des Endpunktes nur für die Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss bereits eine ZNS-Erkrankung aufwiesen). Die Beurteilung beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist der Endpunkt nicht unmittelbar patientenrelevant und wird nicht dargestellt. Zudem gingen nur Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, die bei Studieneinschluss bereits eine ZNS-Erkrankung aufwiesen. Patientinnen und Patienten ohne vorherige ZNS-Erkrankung bzw. mit erstmaligem Auftreten von ZNS-Metastasen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Endpunktübergreifende Beurteilung der Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PRO):

In Bezug auf die Endpunkte, die in der Studie CodeBreak 200 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, BPI-SF, FACT-G GP5, und PGI-C erhoben worden sind, wurde vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung festgestellt, dass ein differenzieller Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen bei alle entsprechenden Endpunkten von jeweils > 15 Prozentpunkte vorliegt, weshalb die Daten vom IQWiG insgesamt als nicht geeignet beurteilt worden sind. Für die vorliegende Bewertung werden für die Beurteilung, inwieweit diese Daten geeignet bzw. gänzlich ungeeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, zudem die Ergebnisse zu den jeweiligen Endpunkten, insbesondere der Effektschätzer, das Konfidenzintervall und der Anteil, der insgesamt in den Behandlungsarmen in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten, berücksichtigt.

Symptomatik

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde in der Studie CodeBreak 200 die Symptomatik anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LC-13, die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz mittels BPI-SF Item 3 bzw. 9a-g und der Endpunkt Belastung durch die Therapie über das einzelne Item GP5 aus dem Fragebogen FACT-G erfasst.

Gesundheitszustand

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie CodeBreak 200 sowohl mit dem Fragebogens PGI-C (Veränderung des körperlichen Zustands über die Symptome Husten, Schmerzen in der Brust sowie Kurzatmigkeit) als auch über die visuelle Analogskala (VAS) des

EQ-5D. Hinsichtlich der Auswertungen der VAS des EQ-5D zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Symptomatik

Im Ergebnis der voranstehenden Beurteilung der Daten wird in der vorliegenden Bewertung insgesamt von einem positiven Effekt von Sotorasib auf die Symptomatik im Vergleich zu Docetaxel ausgegangen. Diese Beurteilung wird durch die konsistenten und im Ausmaß teilweise sehr deutlichen Effekte bei mehreren Endpunkten zur Symptomatik sowie den statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Sotorasib im Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gestützt. Unbenommen dessen, dass sich aus dem differenziellen Anteil von > 15 Prozentpunkten per se ein hohes Verzerrungspotential und eine daraus resultierende große Unsicherheit ergibt, lässt sich somit insgesamt ein Vorteil für Sotorasib hinsichtlich der Symptomatik ableiten.

Fazit zu den Endpunkten zur Morbidität:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse kann hinsichtlich der Morbidität ein Vorteil für Sotorasib festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie CodeBreak 200 wird mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Ergebnis der voranstehenden Beurteilung der Daten überwiegt die große Unsicherheit aufgrund einer Abwägung der Höhe des differentiellen Anteils der in den Behandlungsarmen in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten und des Ausmaßes der Effekte bei den Lebensqualitätsendpunkten. Deshalb lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit von einem Effekt auf die Lebensqualität insgesamt ausgehen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass die Daten nicht bewertbar sind.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CodeBreak 200 traten in beiden Behandlungsarmen bei nahezu allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

spezifische UE

interstitielle Lungenerkrankung (schwere UE)

Für das spezifische UE interstitielle Lungenerkrankung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erkrankungen der Leber (schwere UE)

Für das spezifische UE Erkrankungen der Leber (schwere UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Weitere spezifische UE

Für die spezifischen UE Stomatitis (UE), Peripheres Ödem (UE), Periphere Neuropathie (UE), Alopezie (UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UE), Fatigue (UE), Fieber (UE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Für die spezifischen UE Brustschmerz (UE) sowie Diarrhö (UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Für die UE Fieber (UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Hinsichtlich des UE Fieber zeigt sich dabei für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib, für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib, für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei weiteren Endpunkten. Insgesamt wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend erachtet.

Patient-reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

In der Studie CodeBreak 200 wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Aus den vorliegenden Dokumenten geht allerdings nicht hervor, auf welcher Basis die Auswahl der Ereignisse aus dem PRO-CTCAE-System getroffen wurde. Genauere Angaben zum Vorgehen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht gemacht. Es lässt sich auch nicht erkennen, ob die Nebenwirkungen von Sotorasib und Docetaxel hinreichend abgebildet sind. Insgesamt können somit die Ergebnisse zum PRO-CTCAE nicht herangezogen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel feststellen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib bei 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 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie CodeBreak 200 vor.

In der Studie CodeBreak 200 wurde Sotorasib gegenüber Docetaxel verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand, die in der Studie CodeBreak 200 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, BPI-SF, FACT-G GP5, und PGI-C erhoben worden sind, liegen Unsicherheiten vor, die sich aus dem differenziellen Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen von > 15 Prozentpunkte ergeben. Hinsichtlich der Auswertungen des EQ-5D VAS zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse kann hinsichtlich der Morbidität ein Vorteil für Sotorasib festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel feststellen.

In der Gesamtbewertung wird daher für Sotorasib als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener 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, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Docetaxel festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CodeBreak 200.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CodeBreak 200 als generell niedrig eingestuft. Jedoch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegebenen Kriterien zur Therapieentscheidung für den Einsatz von Docetaxel als patientenindividuell geeigneter Therapieoption.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Dies wird begründet mit dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf vom Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm wechseln und aufgrund des unklaren Anteils an Zensierungen zu Studienbeginn.

Auf Endpunktebene der Endpunktkategorie Nebenwirkungen und für den Endpunkt Gesundheitszustand wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der differentiellen Anteilen an in die Auswertungen eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen als hoch eingestuft.

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand, Abbruch wegen UE, nicht schwere und nicht schwerwiegenden spezifischen UE trägt die fehlende Verblindung zusätzlich zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

c2) Erwachsene, für die eine andere Therapie als Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

Für die Teilpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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 und für die eine andere Therapie als Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können unter Berücksichtigung der CodeBreak 200 Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Da für die Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse mit einem Vergleich gegenüber Docetaxel vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine verwertbaren Angaben vor. Ein Zusatznutzen von Sotorasib ist für Teilpopulation c2) somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sotorasib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 4. August 2022. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Sotorasib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, bei folgender Patientenpopulation:

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Chemotherapien ohne Platin (Cisplatin/Carboplatin) sowie die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination

mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie CodeBreak 200 zum Vergleich Sotorasib gegenüber Docetaxel vor.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber anderen Behandlungsoptionen erlaubt die Studie CodeBreak200 ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib bei denjenigen Patientinnen und Patienten, für die Docetaxel die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Daher erachtet es der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse als sachgerecht, zwei Patientengruppen entsprechend ihrer patientenindividuellen Eignung für Docetaxel zu bilden:

c1) Erwachsene, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

und

c2) Erwachsene, für die eine andere Therapie als Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

zu c1)

Aus der Studie CodeBreak 200 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand, liegen Unsicherheiten vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse kann hinsichtlich der Morbidität ein Vorteil für Sotorasib festgestellt werden, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Sotorasib feststellen.

In der Gesamtbewertung wird daher für Sotorasib für die Teilpopulation der Erwachsenen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, für die Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Docetaxel festgestellt.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

zu c2)

Für die Teilpopulation der Erwachsenen mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, für die eine andere Therapie als Docetaxel die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können anhand der Studie CodeBreak 200 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, da keine

verwertbaren Angaben vorliegen. Ein Zusatznutzen von Sotorasib ist für Teilpopulation c2) somit nicht belegt.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotorasib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 4. August 2022)².

Hierbei wird die vom Robert Koch-Institut prognostizierte Inzidenz von 59 700 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2022 als aktualisierte Grundlage für die Berechnungen herangezogen³.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lumykras (Wirkstoff: Sotorasib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juni 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Testung KRAS G12C-Mutation

Das Vorhandensein einer KRAS G12C-Mutation muss vor Beginn der Therapie mittels eines validierten Tests bestätigt werden.

² Nutzenbewertungsverfahren D-787 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf

³ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotorasib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pemetrexed⁴</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Nivolumab</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Pembrolizumab⁵</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			

⁴ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

⁵ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Atezolizumab</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib⁶</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0
c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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				
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				
<i>Afatinib</i>				
Afatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Pemetrexed</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Erlotinib</i>				
Erlotinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Docetaxel</i>				

⁶ nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ramucirumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib⁶</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0
<i>Vinorelbin</i>				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Sotorasib	960 mg	960 mg	8 x 120 mg	365,0	2 920 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie					
<i>Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
<i>Pemetrexed</i>					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
<i>Nivolumab</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
<i>Pembrolizumab</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Atezolizumab</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
	oder				
	1 680 mg	1 680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1 392 x 100 mg
c) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD 1/PD-L1-Antikörper in					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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.					
<i>Afatinib</i>					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
<i>Pemetrexed</i>					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
<i>Erlotinib</i>					
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365,0	365 x 150 mg
<i>Docetaxel</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Ramucirumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1 392 x 100 mg
<i>Vinorelbin</i>					
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 57 mg	47,5 mg - 57 mg	1 x 50 mg - 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg - 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

Kosten:

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

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotorasib 120 mg	240 FTA	4 820,84 €	2,00 €	466,34 €	4 352,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 319,46 €	2,00 €	417,25 €	3 900,21 €
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	3 040,90 €	2,00 €	292,07 €	2 746,83 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,23 €	2,00 €	240,61 €	2 272,62 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,75 €	2,00 €	23,94 €	489,81 €
Erlotinib 150 mg ⁸	30 FTA	880,24 €	2,00 €	68,73 €	809,51 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,26 €	2,00 €	110,29 €	2 648,97 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,93 €	2,00 €	145,81 €	1 399,12 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	2,00 €	285,60 €	2 687,19 €
Pemetrexed 500 mg	1 IFK	572,64 €	2,00 €	26,64 €	544,00 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,31 €	2,00 €	204,00 €	1 935,31 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	441,14 €	2,00 €	40,80 €	398,34 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	293,98 €	2,00 €	13,42 €	278,56 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1 424,53 €	2,00 €	67,07 €	1 355,46 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁸ Festbetrag

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib							
Nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>Pemetrexed</i>							
Dexamethason ^{8,9} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,50 €	2,00 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure (350 – 1 000 µg/Tag, p.o.)	100 TAB à 400 µg	16,89 €	0,84 €	2,13 €	13,92 €	365,0	50,81 € - 101,62 €
Vitamin B12 ⁸ (1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, i.m.)	10 AMP à 1000 µg	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten; AMP = Ampullen							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien

⁹ Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Sotorasib eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sotorasib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sotorasib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 7. Juli 2023 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Juni 2023 5. Juli 2023 19. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken