



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sotorasib**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Juni 2022  
von 10:00 Uhr bis 10:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Amgen GmbH**

Frau Friederich  
Frau Dr. Potzner  
Herr Dr. Rieth  
Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handrock  
Herr Jakovac

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Bajorat  
Frau Lieb

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Steinert  
Frau Dr. Hüber

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Gerstner  
Herr Dr. Ball

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Kellershohn  
Frau Dr. Sobel

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Mielke  
Frau Wortmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Reinmuth

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Frank Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute haben wir wieder Anhörungen und beginnen mit Sotorasib, eine Markteinführung, erste Nutzenbewertung für nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit KRAS -Mutation. Wir haben es mit einer bedingten Zulassung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai dieses Jahres, zu der Stellungnahmen eingereicht haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amgen, als weitere pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma, Boehringer Ingelheim Pharma, Eisai GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Janssen-Cilag und Roche Pharma, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute sehr viele Teilnehmer, die ich jetzt namentlich bezogen auf Ihre Anwesenheit abfragen muss, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten zugeschaltet sein Frau Andrea Friederich, Frau Dr. Potzner, Herr Dr. Rieth, Herr Bartsch, für die AIO Herr PD Dr. Eberhardt und Herr Prof. Dr. Reinmuth, für die DGHO Herr Prof. Wörmann und Herr Prof. Griesinger, für Novartis Frau Dr. Handrock und Herr Jakovac, für Boehringer Herr Dr. Bajorat – Herr Bajorat? – Fragezeichen – und Frau Lieb, für Eisai Herr Dr. Steinert und Frau Dr. Hüber, für MSD Frau Dr. Gerstner und Herr Dr. Ball, für Roche Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Sobel, für Janssen Frau Mielke und Frau Wortmann und für den vfa Herr Bussilliat. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

(Zuruf: Herr Bajorat ist eingewählt.)

Okay. Herr Bajorat?

**Herr Dr. Bajorat:** Herr Bajorat ist auch da. Ich hoffe, dass es jetzt mit dem Mikrofon funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Dann haben wir alle. Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach machen wir unsere Frage- und Antwortrunde. Wer macht das für Amgen? – Herr Rieth, bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Bitte entschuldigen Sie meine belegte Stimme, ich habe mit einer Infektion zu kämpfen. Ich versuche das Möglichste. – Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen über den Zusatznutzen von Sotorasib in der Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, in der Folge mit NSCLC abgekürzt, anhand des von uns eingereichten Dossiers, der erfolgten IQWiG-Nutzenbewertung und der dazugehörigen Stellungnahme zu diskutieren. Bevor ich auf die aus unserer Sicht bedeutendsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich gern meine Kolleginnen und meinen Kollegen von Amgen vorstellen: Herr Bartsch, der die Erstellung des Nutzendossiers koordiniert hat, und Frau Friederich vertreten die Abteilung Marktzugang, Frau Potzner ist medizinisch für Sotorasib zuständig, und mein Name ist Achim Rieth, Ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung Hämatologie/Onkologie bei Amgen.

Für die nachfolgende Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib sind für uns folgende Aspekte für die Bewertung besonders bedeutsam: erstens die Besonderheit der KRAS G12C-Mutation bei NSCLC-Patientinnen und -Patienten und der damit verbundene hohe medizinische Nutzen, zweitens die Validität unseres Vergleichs mit der CRISP-Kohorte und drittens die bedeutenden Vorteile im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben sowie bei der Stabilisierung der Symptomatik und Lebensqualität, einhergehend mit der guten Verträglichkeit.

Was ist das Besondere der KRAS G12C-Mutation beim NSCLC? Eine Mutation des KRAS-Gens ist eine der häufigsten Treibermutationen beim NSCLC. Bei 14 % der Patientinnen und Patienten ist die Punktmutation G12C nachweisbar, die zu einem Austausch der Aminosäure Glycin (G) durch Cystein (C) im dadurch daueraktivierten KRAS-Protein führt. Die Therapiemöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben, sind stark eingeschränkt. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen und Patienten profitiert nicht von den bisher vorhandenen zielgerichteten Therapien, da diese Mutation nur selten zusammen mit anderen behandelbaren Treibermutationen auftritt.

In der Zweitlinie kommen daneben zahlreiche unspezifisch wirksame Behandlungen in Betracht, die jedoch mit niedrigen Ansprechraten und einer erheblichen Toxizität verbunden sind, was die hohe Symptombelastung der Patientinnen und Patienten verstärkt. Aufgrund der vielen gescheiterten Entwicklungsversuche, KRAS G12C direkt oder indirekt anzugreifen, galt diese Mutation seit mehr als 40 Jahren als nicht therapierbar.

Wie groß ist der medizinische Bedarf für Sotorasib? Sotorasib ist der erste zugelassene Wirkstoff in seiner Klasse unabhängig von der Art der Vortherapie und ganz spezifisch für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs konnten vor Zulassung in Europa bereits viele Patientinnen und Patienten im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms in Deutschland mit Sotorasib außerhalb von Studien behandelt werden. Dies zeigt, dass Sotorasib für die KRAS G12C-Patientinnen und -Patienten eine unverzichtbare neue zielgerichtete Therapieoption darstellt. Dieser Stellenwert wird übrigens auch durch die schnelle Aufnahme in zahlreiche Leitlinien wie zum Beispiel die ESMO, Onkopedia oder auch bereits in die Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie bestätigt.

Wie geeignet ist unser Vergleich mit der CRISP-Kohorte? Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib in der zugelassenen Indikation erfolgte auf der Grundlage der Zulassungsstudie CodeBreak 100 im Vergleich zu den Daten der CRISP-KRAS G12C-Population. Die Patientinnen und Patienten dieser Kohorte sind mit den Patientinnen und Patienten der Studie CodeBreak 100 vergleichbar und erhielten eine dem deutschen Versorgungskontext entsprechende patientenindividuelle Therapie. Aufgrund dessen sehen wir den durchgeführten Vergleich als geeignet an, daraus den Zusatznutzen für Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Welche Vorteile ergaben sich durch die Behandlung mit Sotorasib? Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine Verlängerung im medianen Gesamtüberleben um drei Monate auf zwölf Monate und dem medianen progressionsfreien Überleben um drei Monate auf fast sieben Monate gezeigt. In aktuellen Analysen, versorgungsnahen Daten aus weiteren Registern, Update zu CRISP, Flatiron, NGM konnte die Verbesserung der Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens bestätigt werden, wie in unserer Stellungnahme dargestellt. Weiterhin zeigten sich sehr gute antineoplastische Effekte mit einer objektiven Ansprechraten von 37 %, einer Krankheitskontrolle von 81 % und einer Remissionsdauer von acht Monaten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik konnte über den Zeitverlauf trotz der Schwere der Erkrankung stabilisiert werden. Auch können die Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den bisherigen Therapien ambulant behandelt werden, was zusammen mit der oralen Einnahme von Sotorasib zur Erhaltung der Lebensqualität beiträgt. Schließlich konnte bei über 90 % der Patientinnen und Patienten die zielgerichtete Behandlung mit Sotorasib wie geplant erfolgen, was die sehr gute Verträglichkeit widerspiegelt.

Zusammenfassend deckt Sotorasib als erster selektiver KRAS G12C-Inhibitor seiner Klasse den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf nach einer gezielten Behandlung. Die orale

Therapie mit Sotorasib ist dabei sehr gut verträglich und ambulant durchführbar. Aus unserer Sicht liegt daher ein Zusatznutzen für Sotorasib vor, der zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht zu quantifizieren ist, aber in Kürze durch weitere Daten aus der laufenden Phase-III-Studie CodeBreak 200 belegbar sein wird. – Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen und freue mich jetzt auf die Diskussion. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Rieth, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben es gerade gesagt, Herr Rieth, mit Sotorasib haben wir erstmals eine gegen die KRAS G12C-Mutation gerichtete Therapie, die wir den Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen können. Welche Besonderheiten, damit wir es einordnen können, sind bei NSCLC Patientinnen und Patienten mit KRAS-Mutation im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne diese genetische Veränderung hinsichtlich der klinischen Versorgung zu beachten? Dass wir es hier mit einer erstmaligen Therapieoption für diese Patientenklintel zu tun haben, ist ausgeführt worden.

Dann ist spannend: Wir haben gesehen, dass die CHMP-Mitglieder dissente Voten aufgrund von Unsicherheiten zur Wirksamkeit und einer zugleich beträchtlichen Toxizität abgegeben haben. Von Herrn Rieth wurde ausgeführt, dass wir im Rahmen des Härtefallprogramms schon in der klinischen Praxis Erfahrungen mit diesem Wirkstoff gemacht haben. Deshalb vielleicht aus Ihrer Sicht und Ihrer praktischen Erfahrung: Wie schätzen Sie die Sicherheit des hier zu bewertenden Wirkstoffs ein? Ist das, was im CHMP formuliert wurde, in der Praxis tatsächlich so bedeutsam? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde mit einer Nicht-Antwort beginnen wollen, weil es auch für unsere Stellungnahme wichtig ist. Der erste Punkt in der Stellungnahme, den wir angeschaut haben, war, wie wichtig die Vortherapie für die Patienten ist. Das ist ein kritischer Punkt, weil wir das immer diskutieren. Der Allgemeinzustand ist wichtig. Wofür sind sie geeignet? Der Punkt, den wir in unserer Stellungnahme versucht haben, sehr deutlich zu machen, ist, dass die Vortherapie hier nicht wichtig zu sein scheint. Das heißt, wir würden erwarten, dass Patienten, wenn sie in der Zweitlinientherapie behandelt werden, in der Erstlinientherapie alle mit Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden. Das ist für uns deshalb wichtig, weil die FDA vor drei Wochen beim ASCO genau diese Analyse vorgelegt und geschaut hat, ob Patienten, die vorher Chemo oder Immuntherapie hatten oder in der Kombination, unterschiedliche Patienten sind. Es wurde gezeigt, dass egal, was man in der Erstlinientherapie macht, KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation gleich ansprechen. Das heißt, wir haben keine Sondergruppe, was die Vortherapie angeht. Das ist wichtig, weil Sie die Untergruppenbildung festgelegt hatten. Das scheint uns nicht relevant zu sein.

Das beantwortet Ihre Frage noch nicht, aber für uns ist das Wichtigste, wie die ankommen und ob eine Zweittherapie in jedem Falle erst einmal eine Chemo oder etwas anderes ist. Der wichtige Punkt ist, glaube ich: Diese Patienten sollten in der Erstlinientherapie heute mit Immuncheckpoint-Inhibitoren plus Chemotherapie behandelt werden, und so hat sich die FDA auch festgelegt. Für die FDA ist wichtig, was die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, wenn das in die Erstlinie hineinkommt. Dann wäre das genau diese Kombinationstherapie. Deshalb denken wir, dass man diese Krankheit als eine Entität bewerten sollte. Die Voraussetzung wäre, dass sie Immuncheckpoint-Inhibitor plus Chemotherapie als Erstlinientherapie bekommen haben. In diesem Fall Vortherapie: Für uns ist es eine einheitliche Therapie, die dann nicht mehr unterteilt werden muss.

Bezüglich der Toxizität und der Erfahrung in der Versorgung würde ich gern weitergeben. Herr Professor Griesinger ist für das CRISP-Register mit zuständig. Kollege Reinmuth war in der Zulassungsstudie und kann sich, glaube ich, sehr gut zu den Nebenwirkungen äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe auch eine Wortmeldung von Herrn Professor Griesinger. Danke schön, Herr Wörmann. – Ich stelle nur fest, weil wir das im Protokoll ansonsten nicht abbilden können, dass bei Ihren Ausführungen zur Vortherapie Herr Griesinger und Herr Eberhardt heftigst genickt und damit Unterstützung bekundet haben. – Bitte schön, Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich will das unterstützen. Diese FDA-Analyse ist, glaube ich, sehr wichtig gewesen, die gezeigt hat, dass KRAS kein ungünstiger prädiktiver Faktor gegenüber dem Wildtyp ist. Ähnliche Daten in der deutschen Versorgungsrealität haben wir im CRISP-Register in der retrospektiven Analyse generieren können. Hier konnten wir zeigen, sogar noch spezifischer, als das die FDA gesagt hat, dass es zwischen KRAS G12C versus KRAS non G12C versus Wildtyp – die EGF und ALK usw. sind da ausgeschlossen gewesen –, keine Unterschiede gab. Insofern bestätigt das, was Herr Wörmann gerade von der FDA-Analyse gesagt hat.

Zum zweiten Punkt Ihrer Frage betreffs der Patientencharakteristika: Da muss man sagen, es ist erstens international publiziert worden. Was wir für das CRISP-Register sehr schön in einer recht großen Kohorte haben nachweisen können, ist, dass KRAS G12C-Patienten eher älter, insbesondere auch komorbider sind mit einem höheren Charlson Comorbidity Index und einer höheren Metastasierungslast und insbesondere einem höheren Raucherstatus. Das war ein wesentlicher Punkt, sodass das, was die Patientencharakteristika angeht, ein besonders ungünstiges Patientenkollektiv ist.

Was die Verträglichkeit angeht, ist das sicherlich eine Substanz, die Toxizitäten hat, insbesondere gastrointestinale und Lebertoxizität. Darauf müssen wir uns einrichten. Die muss gemanagt werden, sie muss auch sehr eng gemanagt werden, überhaupt keine Frage. Sie lässt sich aber managen, und viele Patienten müssen letztendlich auch einmal pausieren. Das haben wir sowohl in der Studie als auch im Compassionate Use Programm gesehen. Aber wir sehen zunehmend Medikamente, die ein gewisses Toxizitätsprofil haben. Wie gesagt, es lässt sich in der Regel mit der Dosisreduktion sehr gut managen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Jetzt habe ich Herrn Professor Reinmuth und Herrn Eberhardt, dann die erste Frage von Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Reinmuth, bitte.

**Herr Dr. Reinmuth (AIO):** Ich will auch kurz auf die Verträglichkeit und den Stellenwert der Substanz eingehen. Ich kann das bisher Gesagte absolut unterstreichen. Auch wir haben beim Compassionate Use Programm und in der Zulassungsstudie mitgemacht. Die Verträglichkeit ist in der Regel insgesamt, denke ich, ambulant managebar. Der Stellenwert ist: Wir haben eine zielgerichtete Therapie als weitere Therapieoption für genau diese Patienten. Das sind die Besonderheit und die Neuerung, deshalb wurde es in die Leitlinien aufgenommen. Wir haben eine ambulant managebare und insgesamt eigentlich gut verträgliche Substanz. Häufig sind allerdings Dosismodifikationen notwendig. Das haben wir auch bei uns gesehen. Wir haben einige Patienten, die sehr lange von dieser Substanz profitieren. Lange heißt: ein halbes Jahr und länger. Das ist letztendlich eine sehr erfreuliche Entwicklung. Deshalb wurde sie auch in der Leitlinie so platziert, wie wir sie platziert haben, nämlich idealerweise als Zweitlinientherapie, aber unter Anerkennung, dass vergleichende Daten bis dato nicht vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Reinmuth. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte eine Gesamteinordnung versuchen. KRAS-Mutationen sind das erste Mal beschrieben worden – ich kann mich daran erinnern – von der Rotterdamer Gruppe 1991/1992. Seit den vergangenen 30 Jahren hat es immer Versuche gegeben, beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom irgendwelche Medikamente zu entwickeln. Wir haben jetzt zum ersten Mal ein Medikament, das uns die Möglichkeit gibt, das in der Zweitlinie zu machen. Es ist aber so – wir lernen natürlich dazu –, das ist ein molekular gezieltes

Medikament, aber die Treiber-Alteration, KRAS-Mutation G12C, ist schon etwas anderes als die ALK oder die EGFR-Veränderungen. Wir sehen da zwar ein spezifisches Ansprechen, aber das Verhalten der Patienten unter der Therapie ist ein anderes.

Bei den KRAS-Patienten hat man den Eindruck, dass das eher ein protrahierter Effekt ist, dass die Tumoren langsam zurückgehen und dann nachhaltig. Das ist vielleicht wichtig für die Einordnung des Ganzen, aber wir haben jetzt tatsächlich ein Medikament, das wir in einer solchen Situation einsetzen können. Ansonsten kann ich mich den drei Kollegen nur anschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Jetzt noch einmal Herr Griesinger mit einer Wortmeldung, danach Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Das war vielleicht ein wenig zurückhaltend, was Herr Eberhardt gerade gesagt hat. Wenn man sich die Daten von CRISP anschaut, die in der Stellungnahme aktualisiert worden sind, dann gibt es hier eine Verdopplung gegenüber unserer Standard-Chemotherapie. Viele Patienten haben nicht nur Docetaxel, sondern Docetaxel und Nintedanib oder Ramucirumab bekommen. Insofern ist es schon ein erheblicher Fortschritt gegenüber dem, was wir den Patienten bisher anbieten konnten, was sicherlich korrekt ist, was die TKI angeht, die wir sonst kennen: ALK, EGF, ROS usw. mit 70-, 75-, 80 %-iger Ansprechrate. Aber interessant bei dieser Substanz – und wir werden noch weitere Substanzen haben, bei denen sich das ähnlich darstellt – ist, dass die Ansprechrate um die 35 bis 40 % liegt, die DCR, also die Disease Control Rate, für Patienten auch entscheidend ist, aber ähnlich hoch wie bei den anderen TKI bei etwa 80 %. Das ist, glaube ich, für die Patienten ein wichtiges Signal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Griesinger. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe zwei Fragen, die miteinander zusammenhängen. Die eine geht an die Fachgesellschaften, die andere an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der CodeBreak 200-Studie. An die Stellungnehmer: Sie haben eben sehr klar hervorgehoben, dass für Sie bei diesen Patienten, die in der Regel keine anderen Treibermutationen haben – Patienten mit der KRAS-Mutation haben in der Regel keine anderen – eigentlich von unseren zVT-Gruppen nur die Gruppe 3 relevant wäre, nämlich sowohl nach Checkpoint- als auch Platinvortherapie, ob sequenziell oder in Kombination, ist egal. Gleich hat es der pU im Prinzip in seinem Dossier gemacht, es waren über 80 % in der Studie mit dieser Vortherapie. Vor diesem Hintergrund ist meine Frage an den Unternehmer – ich weiß nicht, wer das beantworten will: Sie haben auf die vergleichende Phase-III-Studie CodeBreak 200 versus Docetaxel hingewiesen und für Ende dieses Jahres möglicherweise schon Ergebnisse in Aussicht gestellt. Soweit ich weiß, läuft die Studie allerdings noch bis 2026. Ich wollte wissen, welche Analysen für Ende dieses Jahres geplant sind. Mit welchen validen Ergebnissen rechnen Sie?

Was für uns wichtig ist: Wir haben die Einteilung in die verschiedenen Patientengruppen, wobei wir gehört haben, dass zumindest für Patienten ohne Treibermutation die Gruppen 1 und 2, also nur Platin oder Checkpoint-Inhibitoren in der Praxis keine so große Rolle mehr spielen. Können Sie zu den Patientencharakteristika in der CodeBreak 200-Studie bezüglich der Vortherapien etwas sagen? Haben die in der Regel beides erhalten oder eventuell auch nur Platin- oder Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie, auch die weiteren Patientencharakteristika wie PD-L1-Status beispielsweise?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Bartsch, bitte.

**Herr Bartsch (Amgen):** Ich würde zuerst auf die erste Frage bezüglich der Studiendauer eingehen. Wir erwarten, wie Sie bereits geschildert haben, Ende des Jahres die Daten. Das ist der primäre Datenschnitt. Wir erwarten, dann besonders für das Gesamtüberleben gegenüber Docetaxel randomisiert kontrollierte Ergebnisse zu zeigen. Bezüglich der Vortherapien ist es

so, dass in der CodeBreak 200-Studie fast 100 % der Patienten eine platinhaltige Chemotherapie zusammen mit einem Anti-PD-L1-Inhibitor als Vortherapie erhalten haben. Ich möchte hinzufügen, dass wir diese Aufteilung in Subpopulationen A, B, C, wie vorhin von den Fachgesellschaften bereits betont, hier nicht als notwendig ansehen und dementsprechend die Gesamtpopulation darstellen. Bezüglich des PD-L1-Expressionsstatus kann ich zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine Angaben machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bartsch. – Gibt es Ergänzungen dazu von den Klinikern? – Keine? – Frau Potzner, bitte.

**Frau Dr. Potzner (Amgen):** Ich wollte kurz zum PD-L1-Status ergänzen: In der Studie wird auch nach dem Status geschaut. Es wird aber sowohl >50 zwischen 1 und 49 und <1 %. Da wird es aber separate Analysen geben, wo wir zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage treffen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Potzner. – Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das hat es umfassend beantwortet. Also, Sie erwarten aussagekräftige Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Ich hoffe, dass die Safety Ende des Jahres auch ausgewertet wird, sonst kann man damit nicht so viel anfangen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen bitte. – Keine? – Ich sehe keine.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe mich noch mal gemeldet, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Frau Müller. Bitte. Ich freue mich.

**Frau Dr. Müller:** Weil wir noch etwas Zeit haben, stelle ich die Frage noch. Wir hatten eben die Diskussion zur zVT für die Patienten ohne Treibermutation, dass die in der Regel beides vorher bekommen. Jetzt wollte ich noch fragen: Der pU hat begründet, er ist unserer Aufteilung nicht gefolgt in den indirekten nicht adjustierten Vergleich, den Sie ursprünglich gegenüber dem CRISP vorgelegt haben. Jetzt haben Sie noch zwei weitere Datenbanken ergänzt. Sie haben das damit begründet, dass es ohnehin über 80 % wären, die der Gruppe 3 zuzuordnen wären. Jetzt formal: Sie haben mit dem CRISP-Register verglichen. Da wäre es für uns wichtig gewesen, zu wissen, welche Vorbehandlung die haben, um zu sehen, ob man die Vergleichsdaten heranziehen kann. Da kann man nicht mit den 80 % argumentieren, ob die wirklich diese kombinierte Vortherapie hatten, wenn Sie das für Gruppe 3 heranziehen würden. Ich wollte nachfragen, warum Sie das nicht entsprechend ausgewertet haben. Lagen Ihnen die Daten nicht detailliert vor, oder woran lag das? Das ist ein wichtiges Manko, das auch das IQWiG benannt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bartsch, können Sie etwas dazu sagen?

**Herr Bartsch (Amgen):** Es ist so, dass wir die Auswertung nicht in Subpopulationen vorgenommen haben, da wir, wie bereits geschildert, diese Aufteilung als nicht notwendig ansehen. Sotorasib wird unabhängig von der Art der Vortherapie verabreicht. Deshalb haben wir hier das gesamte Sample aus CRISP herangezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, das ist unbefriedigend. Wir haben jetzt noch einmal die Aussage, aber es ist, wie es ist.

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie können gern noch einmal nachfragen, aber ich glaube, wir bekommen nicht mehr an Gründen. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Frage, aber vielleicht als Ergänzung für uns: Wir haben jetzt mehrere Verfahren beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, bei denen diese Registervergleiche gemacht wurden. Wir haben gerade eine Stellungnahme, die wir Ihnen, glaube ich, morgen einreichen müssen, in circa zwei Wochen ist die Anhörung, wo so ein Vergleich nicht stattgefunden hat. Wir sehen schon, dass die Registerdaten nicht komplett

dem entsprechen, was Sie zum jetzigen Zeitpunkt haben wollen, auch wenn zwei historische Vergleiche vorliegen und vielleicht nicht alle Daten vorhanden sind. Trotzdem: Von unserer Seite aus finden wir es sehr hilfreich, dass der Unternehmer den Aufwand betrieben hat, es mit Registern zu vergleichen.

Das heißt, im Moment haben wir schon verschiedene Kategorisierungen für uns, nämlich weiterhin Einreichung bei Ihnen mit Phase-I/II-Daten, wo weder eine Kontrollgruppe direkt noch indirekt über Register gemacht wurde, dann die Gruppe, die wir hier haben, wo Sie sehen, ja, man hat Register versucht, eins oder zwei dazu und für uns positiv auf den deutschen Versorgungskontext. Das spricht überhaupt nicht dagegen, dass eigentlich die dritte Gruppe da sein müsste, wo man eine direkt vergleichende Studie hat. Trotzdem: Von uns aus ist es in der Bewertung schon sehr hilfreich, dass man versucht hat, diese Vergleiche mit dem deutschen Versorgungskontext durchzuführen und vorzulegen. Herr Griesinger hat es kommentiert: Wenn herauskommt, dass fast doppelt so gute Raten dabei herauskommen, dann bestätigt das für uns, dass nicht einfach nur eine Selektion von Patienten zugunsten günstiger Patienten stattgefunden hat, sondern dass man versucht hat, das zu machen. – Ich habe den Moment genutzt, weil noch Zeit auf der Uhr ist. Für uns ist es ein wichtiger Wert, wie wir diese Dossiers beurteilen, dass nicht einfach nur die Daten der Publikation da sind, sondern dass ein Mehrgewinn aus diesen Dossiers herauskommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung, Herr Prof. Wörmann. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht als Kommentar zu dem, was Herr Wörmann gerade sagte: Da haben Sie vollkommen recht. Natürlich ist es immer besser, vergleichende als nur einarmige Daten zu haben. Das ist richtig. In dem Fall ist es aber so, dass die Daten einfach ohne jegliche Adjustierung naiv gegenübergestellt worden sind. Von daher ist die Frage, wie valide die tatsächlich sind. Ich glaube, die Fachwelt ist sich einig, dass diese Art von Herangehensweise keine validen Aussagen ermöglicht.

In den Verfahren, die wir zuletzt diskutiert haben, war es zumindest im Ansatz so, dass die Hersteller versucht haben, zu Confoundern zu adjustieren, Confounder systematisch zu identifizieren. All das ist hier nicht passiert. Von daher gibt es, glaube ich, noch mehr Abstufungen als die drei, die Sie gerade genannt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Es war mir, ehrlich gesagt, nicht klar, dass keine Adjustierung vorgenommen wurde. Prinzipiell haben wir im CRISP – das haben wir beim letzten Mal durchgespielt – die Möglichkeit, Daten zu generieren und zu liefern, die im CRISP sind, um solche Adjustierungen durchzuführen. Dazu kann vielleicht Herr Rieth, Frau Potzner oder Herr Bartsch noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bartsch, bitte.

**Herr Bartsch (Amgen):** Zu dem ersten Kommentar möchte ich gern hinzufügen, dass wir auch mit der Nichtadjustierung eine gute Vergleichbarkeit sehen, besonders in den Patientencharakteristika. In den demografischen wie den klinischen Charakteristika, dem Mutationsstatus, PD-L1-Expressionsstatus oder gerade dem wichtigen Raucherstatus sehen wir eine gute Vergleichbarkeit der beiden Populationen.

Zu dem Punkt des adjustierten Vergleichs möchte ich hinzufügen, dass wir aufgrund fehlender patientenindividueller Daten kein Propensity Score Matching durchführen konnten und bezüglich des Matchings des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund der geringen Patientenzahl hier ebenfalls keine Adjustierung vornehmen konnten. Allerdings sehen wir, wie gesagt, eine gute Vergleichbarkeit, die die Daten und den Vorteil von Sotorasib zeigt. Das bestätigen die weiteren Registerdaten, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Bartsch. – Jetzt sehe ich weiterhin keine Fragen. Dann gebe ich Herrn Rieth die Möglichkeit – ich vermute, Sie machen das –, jetzt ein Schlusswort zu sprechen und aus Ihrer Sicht noch einmal auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Herr Rieth, bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Etwas kürzer heute, aber vielen Dank dennoch für die Fragen, die aufgekomen sind, und die Diskussion, die wir hatten. Wir freuen uns, dass jetzt Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasierten NSCLC und einer KRAS G12C-Mutation in Deutschland auch außerhalb von Studien und Härtefallprogrammen mit Sotorasib zielgerichtet behandelt werden können. Die hier zur Nutzenbewertung stehende Therapie mit Sotorasib zeigt als erste Vertreterin ihrer Klasse dabei bereits klare Vorteile in allen relevanten Nutzenkategorien.

Speziell an dieser Stelle sei noch einmal die langanhaltende Stabilisierung der Symptomatik und Lebensqualität hervorgehoben sowie die Möglichkeit zur ambulanten und oralen Behandlung. Weiterhin zeigte sich ein Überlebensvorteil im Vergleich mit versorgungsnahen Daten – das haben wir gerade diskutiert –, und das alles bei einer sehr guten und gut managebaren Verträglichkeit. Wir sind davon überzeugt, dass die heute geführte Diskussion den hohen medizinischen Bedarf, die große klinische Relevanz und den mit Sotorasib verbundenen klaren therapeutischen Fortschritt untermauert und damit den Zusatznutzen von Sotorasib aufgezeigt hat. - Vielen Dank an alle Beteiligten für Ihre Zeit, Ihre Fragen und Diskussionsbeiträge bei dieser Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Rieth, herzlichen Dank auch an die klinischen Experten und alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen, was hier gesagt wurde, insbesondere die Fragestellungen wie unterschiedliche Patientengruppen etc. pp. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich verabschiede mich bei denjenigen, die uns jetzt für den heutigen Tag final verlassen. Ich unterbreche die Sitzung bis eine Minute vor 11 Uhr. Dann geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:36 Uhr