



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Sotorasib (D-913)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Juni 2023  
von 13:30 Uhr bis 14:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Friederich  
Herr Dr. Rieth  
Frau Dr. Potzner  
Frau Stein

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

Frau Dr. Kellershohn  
Herr Knudsen

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

Frau Dr. Handrock  
Herr Dr. Melzer

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

Frau Dr. Schüler  
Frau Hoffmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Mirati Therapeutics (Swiss) GmbH:**

Frau Badamgarav  
Frau Dr. Scharrenbroich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider  
Herr Dr. Krohne

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind wieder in unserem Anhörungsmontag und fahren nach der Mittagspause fort mit Sotorasib, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April dieses Jahres im Anwendungsgebiet vorbehandeltes NSCLC mit KRAS G12C-Mutation.

Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amgen GmbH, Roche Pharma, Novartis Pharma, Boehringer Ingelheim Pharma, Mirati Therapeutics (Swiss) GmbH, Eisai, MSD Sharp & Dohme, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Amgen müssten anwesend sein Frau Friederich, Herr Dr. Rieth, Frau Dr. Potzner und Frau Stein, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Eberhardt – er fehlt –, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Griesinger, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Herr Knudsen, für Novartis Pharma Frau Dr. Handrock und Herr Dr. Melzer, für Boehringer Frau Dr. Schüler und Frau Hoffmann, für Mirati Therapeutics (Swiss) Frau Badamgarav und Frau Dr. Scharrenbroich, für Eisai Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Krohne und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich sehe jetzt auch Herrn PD Dr. Eberhardt. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in unsere Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Rieth, Chicago, USA. Bitte schön.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Anwesende: Vielen Dank für die Gelegenheit, nach Ablauf der Befristung erneut mit Ihnen über den Zusatznutzen von Sotorasib bei der Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit KRAS G12C-Mutation zu diskutieren. Bevor ich das tue und auf die bedeutendsten Aspekte eingehe, möchte ich gern meine Kolleginnen von Amgen vorstellen, die hier mitarbeiten: Frau Stein und Frau Friederich, die die Abteilung Marktzugang vertreten, Frau Dr. Potzner ist medizinisch für Sotorasib zuständig, und mein Name ist Dr. Achim Rieth, Ärztlicher Leiter der medizinischen Abteilung Hämatologie/Onkologie bei Amgen.

Für die erneute Diskussion zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib möchten wir die folgenden Aspekte besonders hervorheben: den hohen medizinischen Bedarf für Sotorasib und die Darstellung der KRAS G12C-Population als eine Entität unabhängig von der Vortherapie, dann die Eignung der Studie CodeBreak 200 zur Ableitung eines Zusatznutzens und die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte, die bedeutenden Vorteile bei der Kontrolle der Symptomatik und Lebensqualität einhergehend mit der guten Verträglichkeit.

Wie groß ist der medizinische Bedarf für Sotorasib? In der deutschen Versorgungslandschaft wird ein Großteil der Patientinnen und Patienten initial mit einer Immuntherapie und platinhaltigen Chemotherapie entweder in Kombination oder sequenziell behandelt. Auch aufgrund dessen haben sich die Fachgesellschaften für eine Entität unabhängig von der Vortherapie ausgesprochen. Auch heute ist Sotorasib noch der einzige zugelassene Wirkstoff

in seiner Klasse für die zielgerichtete Behandlung dieser intensiv vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit KRAS G12C-Mutation.

Der hohe Stellenwert von Sotorasib wird auch durch die schnelle Aufnahme in zahlreiche Leitlinien wie zum Beispiel die deutsche S3-Leitlinie, die „Onkopedia“-Leitlinie der DGHO oder die ESMO-Leitlinie untermauert. Schließlich hat der G-BA Sotorasib bereits als relevante Therapieoption eingestuft.

Warum ist die CodeBreak 200 Studie für die Zusatznutzenbewertung geeignet? Docetaxel als Monotherapie ist eine etablierte und breit einsetzbare Therapieoption beim fortgeschrittenen NSCLC, die für die Patienten der CodeBreak 200 Studie wie in den Studienunterlagen begründet eine für diese Population geeignete Therapie darstellt. Der Beschluss zur ursprünglichen Nutzenbewertung von Sotorasib wurde vom G-BA in Erwartung der CodeBreak 200 Daten befristet, da die Ergebnisse als relevant für eine erneute Nutzenbewertung angesehen wurden. Docetaxel als gewählter Studienkomparator war zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt.

Die Bewertung der Studienergebnisse im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung und somit die Berücksichtigung der deutlichen und signifikanten Vorteile einer Therapie mit Sotorasib gegenüber einer Behandlung mit einer Docetaxel-Monotherapie ist daher zweckmäßig und unbedingt notwendig.

Welche Vorteile ergaben sich durch die Behandlung mit Sotorasib? Unter der Behandlung mit Sotorasib ergeben sich eindeutige Vorteile gegenüber Docetaxel wie eine Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes, eine Verdopplung der Ansprechrate sowie eine Verbesserung der Krankheitskontrolle. Aber besonders relevant für die Betroffenen sind die unter Sotorasib erzielte und mit der Progressionsfreiheit korrelierte eindruckliche Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität sowie die sehr gute Verträglichkeit.

Bei der karzinomspezifischen Symptomatik zeigte sich eine Verbesserung in sieben von acht Skalen. So verdoppelte sich beispielsweise die Zeit bis zur Verschlechterung beim sehr belastenden Symptom Atemnot von im Median vier Monaten unter Docetaxel auf acht Monate unter Sotorasib. Auch die lungenkarzinomspezifische Symptomatik und Belastung durch behandlungsspezifische Nebenwirkungen verbesserte sich in zehn von elf Skalen. Beim ebenfalls sehr belastenden Symptom Husten verdreifachte sich die Zeit bis zur Verschlechterung sogar im Median von fünf Monaten unter Docetaxel auf beträchtliche 17 Monate unter Sotorasib. Herausragend ist auch die unter Sotorasib demonstrierte Stabilisierung der Lebensqualität. Hier ist eine Verbesserung gegenüber Docetaxel in allen sechs Skalen, der sozialen, der kognitiven, der emotionalen und der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und dem globalen Gesundheitsstatus zu beobachten.

Entsprechend der Zusatznutzenbewertungsmethodik ergibt sich für die Lebensqualität somit ein Zusatznutzen sogar vom Ausmaß „erheblich“. Mit der insgesamt guten Verträglichkeit, die als deutlich weniger belastend und beeinträchtigend von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen wird, stellt Sotorasib als orale Therapie einen wesentlichen Eckpfeiler in der meist ambulanten Versorgung von NSCLC-Patienten mit KRAS G12C-Mutation dar.

Zusammenfassend deckt Sotorasib als erster selektiver KRAS G12C-Inhibitor seiner Klasse den hohen medizinischen Bedarf nach einer gezielten Behandlung für 14 Prozent der NSCLC-Patientinnen und Patienten. Die orale Therapie ist dabei sehr gut verträglich und ambulant durchführbar, und die sehr guten Ergebnisse der CodeBreak 200 Studie zur Lebensqualität, Symptomatik und Verträglichkeit sind für die erneute Nutzenbewertung unmittelbar relevant und geeignet und daher unbedingt für diese heranzuziehen. Es zeigen sich für Sotorasib deutliche und signifikante Verbesserungen in drei von vier Nutzenkategorien, nämlich bei Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des

Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit KRAS G12C-Mutation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Vielen Dank, dass Sie uns die Zeit gegeben haben, die für uns wichtigsten Punkte vorzutragen, und wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen und die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Rieth. Ich knüpfe bei der zVT an. Wir haben einen wesentlichen Kritikpunkt, die nicht adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise unter Therapie im Vergleichsarm. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Docetaxel als Monotherapie auch eine geeignete Zweitlinientherapie darstellen könne. Dies träfe auf die gesamte Patientenpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu. Ist diese Aussage so zu werten, dass das in dieser Globaldarstellung auf die gesamte Population der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zutrifft, oder kann man sagen, dass eine bestimmte Patientengruppe in besonderem Maße von Docetaxel als Monotherapie in der zweiten Linie profitiert, während das bei anderen nur eingeschränkt der Fall ist? Wir hatten einen wesentlich breiteren Blumenstrauß an zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann hat als erster die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben mit Ihnen eine ganze Reihe von Zweitlinientherapien diskutiert, die PD-L1-Inhibitoren, wir haben die Sache mit Ceritinib und Crizotinib diskutiert, und das war jeweils gegen Docetaxel, weil Docetaxel in der Vergangenheit auch gegenüber anderen Präparaten relativ gewonnen hatte. Deshalb halten wir es für angemessen, Docetaxel zu nehmen. Das hat obendrein den Vorteil, dass man indirekte Vergleiche machen könnte.

Wenn Sie auf die Spitze fragen, ob das für jeden geeignet ist: Nein. Wenn ein Patient schon eine Platin-Polyneuropathie hat, würden wir ihm nicht noch obendrein so etwas geben, aber das ist nicht der Standard. Der Standard wäre Docetaxel – darauf können wir uns, glaube ich, alle einigen – mit den Ausnahmen, dass wir es, wenn es Kontraindikationen gibt, nicht wieder einsetzen würden. Deshalb können wir mit diesem Vergleichsarm gut leben, und deshalb haben wir es auch so formuliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eberhardt und dann Herr Griesinger.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich kann nur unterstützen, was Herr Wörmann sagte. Es ist tatsächlich so, dass auch bei den noch weiterhin geplanten und laufenden großen Zulassungsstudien für die FDA immer das Docetaxel als Komparator gewählt wird. Das gefällt uns zwar nicht, aber wir haben das so akzeptiert, weil wir dann den besseren Vergleich haben und das, wie Herr Wörmann sagte, bei uns der Standard geworden ist, von dem aus man die Secondline-Therapie bestimmen kann. Es ist so, dass jetzt tatsächlich eine Umschaltung vorgenommen wurde. Das heißt, die meisten Patienten bekommen primär eine Chemoimmuntherapie oder in Einzelfällen auch einmal eine Monoimmuntherapie, aber das ist die gesetzte Firstlinientherapie. Dann fällt in der zweiten Linie die Situation an, dass man das Docetaxel geben würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Griesinger, dann Herr Vervölygi und Frau Müller. Herr Griesinger, bitte.

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Ich kann das nur unterstützen. Der Strauß, der ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Stellungnahme angeboten worden ist, war abhängig von der Zulassung und unabhängig von der Vortherapie. Weil die Einschlusskriterien Chemotherapie plus Immuntherapie sind, fallen alle Immuntherapeutika in der Zweitlinientherapie weg. Die Frage des VEGF-Inhibitors oder des Nintedanibs oder des Ramucirumabs ist global nicht akzeptiert. Wenn man eine globale Zulassungsstudie machen

möchte, ist Docetaxel tatsächlich der Standard. Keine der Ethikkommissionen in Deutschland hat sich dagegen gewendet. Es ist ein akzeptabler Zweitlinienstandard in Anbetracht der Vortherapie für die Patienten ohne Kontraindikationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi und danach Frau Müller mit einer Nachfrage.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe auch eine Nachfrage dazu. Herr Eberhardt, Sie haben gerade gesagt, das gefällt uns auch nicht so richtig. Da möchte ich einmal einhaken, was Sie genau damit meinen. Heißt das, Docetaxel ist vor dem Hintergrund dessen akzeptabel, dass es sich um eine Studie handelt und man deshalb, wie Herr Wörmann eben sagte, indirekte Vergleiche rechnen kann? Zum Beispiel sind die Kombinationen mit Ramucirumab oder Nintedanib, die auch Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, sowohl in der „Onkopedia“- als auch in der S3-Leitlinie empfohlen. Tatsächlich wird in beiden beschrieben, dass es Überlebensvorteile gibt. Das habe ich noch nicht ganz rund. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Dass ich gesagt habe, das Docetaxel gefällt uns nicht, liegt daran, dass das Docetaxel ein schwieriges Medikament ist. Das Docetaxel ist ein sehr wirksames Medikament, aber seit der Einführung in den Neunzigerjahren hadern wir als Onkologen damit. Das sage ich ganz offen. Ich habe an den ersten Studien teilgenommen, bei denen wir das eingesetzt haben. Zuerst wurde es beim Mammakarzinom eingesetzt, dann beim Lungenkarzinom, allerdings mit der gleichen Dosierung wie beim Mammakarzinom, wo wir richtig Probleme bekamen, weil das Docetaxel selber eine schwierige Substanz ist. Das habe ich damit gemeint.

Ich habe nicht gemeint, dass wir das nicht als Standard mögen, sondern wir mögen das Docetaxel nicht. Auf der anderen Seite wissen wir, dass in einer solchen Situation, wenn zum Beispiel viele Patienten vorher Pemetrexed hatten, vor allem die Adenokarzinome, das Umwechseln auf die Zweitlinientherapie mit Docetaxel Sinn macht. Ich kann nur unterstützen, was Herr Wörmann und Herr Griesinger gesagt haben. International sind Kombinationen mit VEGF nicht so akzeptiert. Die haben ihre eigenen Probleme, muss man dazu sagen. Auch unter VEGF-Addition gibt es immer wieder mal das Problem mit Blutungen. Da muss man sowieso aufpassen. Aber Sie haben mich da falsch verstanden. Ich habe gemeint, das Docetaxel ist und bleibt ein schwieriges Medikament. Wir wären froh, wenn wir etwas anderes hätten.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine Nachfrage, weil Sie gerade gesagt haben, das sei international nicht akzeptiert. Wie sieht es in der deutschen Versorgungslandschaft aus? Wie ist das mit den Kombinationstherapien mit VEGF oder Nintedanib in Deutschland? Ist das anders als international?

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Das wird natürlich eingesetzt, aber es wird auch Docetaxel-Monotherapie eingesetzt, die Kombination mit Nintedanib, Ramucirumab eingesetzt. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung, aber es wird noch viel Docetaxel-Monotherapie eingesetzt.

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

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Wir haben Daten aus dem CRISP-Register angeschaut. Da ist es so, dass Docetaxel-Monotherapie, aber auch Ramucirumab-Kombination und Nintedanib-Kombination eingesetzt werden. Ob die beim KRAS-mutierten Patienten tatsächlich einen Vorteil bringen, weiß niemand, weil diese spezielle Patientengruppe für diese Kombination bis jetzt nicht angeschaut wurde. Insofern würden wir aus unserer Sicht eine Docetaxel-Vergleichstherapie akzeptieren.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht noch eine Nachfrage: Bei welchen Patienten würden Sie die Kombinationstherapien einsetzen? Können Sie das charakterisieren, weil Sie gerade sagten, das sei individuell? Ich meine, so ist die zweckmäßige Vergleichstherapie formuliert, dass es patientenindividuell entschieden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Griesinger.

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** PNP wurde schon angesprochen. Die Erstlinientherapie führt teilweise zu PNP, sodass Docetaxel schwierig ist. Nintedanib ist eine Substanz, die sowohl Durchfälle, was Docetaxel auch macht, als auch Hautveränderungen macht, sodass das mit einer gewissen Vorsicht und einer guten Kontrolle der Patienten einzusetzen ist. Die Blutungs- und Thromboseneigung unter Ramucirumab sind etwas, was man bedenken muss, weil alle Patienten, und das sind 30 bis 40 Prozent aller Patienten mit Lungenkarzinom, im Laufe ihrer Erkrankung ein thromboembolisches Ereignis haben. Sie wären hier ausgenommen. Insofern ist es sicherlich eine Möglichkeit, aber eine nicht für jeden Patienten einsetzbare Möglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich freue mich, Herr Vervölgyi, dass Sie sich so für das Nintedanib einsetzen. Wir haben das auch diskutiert. Ich glaube, im Median war die Lebenszeitverlängerung 1,2 Monate. Das ist kein Präparat, von dem wir eine dramatische Verlängerung der Überlebenszeit erwartet haben. Ich freue mich aber, dass Sie jetzt auch auf den Zug aufspringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi, eine Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja. Ich wollte jetzt keine Lanze für das Nintedanib brechen. Die Situation ist, dass wir keinen Überlebensvorteil in dieser Studie sehen. Das mag an verschiedenen Gründen liegen, einerseits daran, dass wir hier ein hohes Treatment-Switchen haben. Es ist ein gutes Drittel, das die Behandlung auf Sotorasib wechselt. Es kann aber auch daran liegen, dass Sotorasib keinen Vorteil hat. Wenn man dann eine Situation hat, bei der man eine Therapie einsetzen könnte, die auch noch einen Überlebensvorteil zeigt, kann das auf der einen Seite dazu führen, dass Sotorasib beim Gesamtüberleben gegebenenfalls sogar Nachteile hat. Das kann man anhand dieser Studie aber nicht zeigen, weil das so nicht eingesetzt worden ist. Daher kommt das. Wie groß der Unterschied für Ramucirumab oder Nintedanib auch immer ist, darum geht es erst einmal nicht. Aber in der Situation hier sehen wir beim Gesamtüberleben keinen Unterschied. Dann muss man schauen, was das gegebenenfalls für den Patienten bedeutet, ob er adäquat oder besser behandelt wird. Darum geht es mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Anders behandelt, sagen wir es doch so wertneutral. – Jetzt Frau Stein und Herr Wörmann.

**Frau Stein (Amgen):** Ich wollte kurz auf Herrn Vervölgyis Anmerkungen eingehen. Zu den Ergebnissen beim OS: Die sind nicht statistisch signifikant, da wir aufgrund der Anforderungen der FDA einmal die Studienpopulation aufgrund der sehr guten Ergebnisse der CodeBreak 100 Studie reduzieren mussten und so die Studie nicht mehr auf das OS gepowert war und dann das Cross over eingeführt wurde, um den Patientinnen und Patienten möglichst schnell Sotorasib zur Verfügung zu stellen, auch auf Anfrage der FDA, sodass der Endpunkt insgesamt leider nicht aussagekräftig ist. So haben wir es auch im Dossier dargestellt. Wir basieren die Ableitung des Zusatznutzens auf den sehr guten Daten zur Symptomatik und Lebensqualität bei der insbesondere guten Verträglichkeit. Das sehen wir in dem Patientenkollektiv, das wir haben, die leider an einer sehr schweren Erkrankung und unter der Symptomatik und Belastung durch diese Erkrankung leiden, insbesondere als relevant an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann und anschließend Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich freue mich sehr über die Diskussion, Herr Vervölgyi, weil es für uns ein großes Thema wäre. Wenn wir bei allen Erkrankungen, bei denen es eine individuelle Therapie gibt und wir zwischen drei und vier aussuchen könnten, jeweils in der Studie begründen müssen, warum wir genau das gemacht oder nicht gemacht haben, ist das schwierig. Der übergeordnete Punkt für uns ist, dass wir nur an Studien teilnehmen dürfen, die ethisch gerechtfertigt sind. Deshalb ist der Einwand von Herrn Griesinger, glaube ich, relevant. In dieser Situation: KRAS mutiert, Zustand nach Chemoimmuntherapie, ist in allen Ethikkommissionen akzeptiert worden, dass Docetaxel als Standard akzeptabel ist und wir nicht für alle diese Patienten überhaupt Daten hätten, dass zum Beispiel dieser Überlebenszeitvorteil von 1,2 Monaten von Nintedanib so deutlich ist, dass man nur noch das als Standard nehmen dürfte.

So wird auch die Realität in Deutschland nicht gelebt. Ja, es ist eine Unschärfe drin, weil wir nicht für alles die KRAS-Daten haben, aber es ist trotzdem akzeptiert, dass wir nicht einen Standard Docetaxel plus Ramucirumab oder Docetaxel plus Nintedanib einsetzen müssen. So wird es in Deutschland nicht gelebt, und damit waren auch die Ethikkommissionen einverstanden. Ich sehe völlig klar, dass wir uns nicht so verhalten, dass 100 Prozent der Patienten Docetaxel bekommen, aber es gibt einen Konsens, dass das als gemeinsamer Nenner akzeptabel ist und wir damit den Patienten für die Lebenszeit nichts Schlechtes tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Griesinger und dann Frau Potzner dazu.

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Ich wollte vonseiten der Ärzte, die an der Studie teilgenommen haben bzw. teilnehmen wollten, noch sagen, wir haben auch in der Interaktion mit Amgen nicht nur die FDA immer wieder darauf hingewiesen, dass das Medikament durch die CodeBreak 100 so eine hohe Relevanz hat, dass wir es als unethisch erachtet hätten, wenn ein Cross over nicht erlaubt worden wäre. Das heißt, wir waren sehr froh und haben in Deutschland relativ flächendeckend an der Studie teilgenommen, als klar war, dass OS nicht mehr der primäre Endpunkt mit einem fehlenden Cross over ist, sondern dass PFS mit einem erlaubten Cross over vorgesehen ist.

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

**Frau Dr. Potzner (Amgen):** Ich wollte darauf hinweisen, dass die Phase-III-Studie positiv war und den Endpunkt signifikant erreicht hat, das PFS. Aber es geht nicht nur um das PFS, sondern letztendlich darum, wie die Patienten diese Lebenszeit verbringen. Da zeigt Sotorasib eindeutige Vorteile, was die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität betrifft, aber auch die gute Verträglichkeit. Es ist eine effektive Substanz, und die Krankheit kann damit kontrolliert werden. Wir sehen die Disease Control, die Krankheitsstabilisierung bei diesen Patienten – über 80 Prozent im Vergleich zu Docetaxel –, und wir sehen auch, dass die Beschwerden sehr schnell gelindert werden können. Es spricht doppelt so schnell an wie Docetaxel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Potzner. – Zunächst eine Rückfrage an Herrn Vervölgyi: Machen wir hier einen Cut, oder haben Sie weitere Fragen? – Okay. Dann Frau Müller. Sie haben sich eben schon dazu gemeldet, aber wir sind immer noch beim gleichen Fragenkomplex.

**Frau Dr. Müller:** Vieles davon wurde schon beantwortet. Ich habe mitgenommen, dass Docetaxel eine relevante Therapieoption in Deutschland ist, dass Sie es insgesamt für die wichtigste halten, dass es aber Patienten gibt, die dafür nicht geeignet sind. Was ich mitgeschrieben habe, ist, weil sie alle vorher Platin bekommen haben, wenn sie eine Platin-Polyneuropathie haben, eigentlich eine Kontraindikation wegen der Vortherapie, und aufgrund der Blutungen und thromboembolischen Ereignisse, würde ich – – Ich habe das aus

der Stellungnahme der Fachgesellschaften noch etwas anders mitgenommen. Ich zitiere das einmal:

„Die Wahl von Docetaxel wäre klinisch nachvollziehbar und entspricht der aktuellen Versorgungssituation nach Chemotherapie“. So haben Sie das ausgeführt, und dann weiter: „Andere Therapieoptionen wären nicht geeignet.“ Das ist etwas schärfer als das gewesen, was eben gesagt wurde. Ich würde Sie bitten, etwas dazu auszuführen, warum Sie das so geschrieben haben. Das hörte sich eher so an, als kämen die anderen Optionen nicht infrage.

Jetzt habe ich mitgenommen, dass die anderen Optionen bei bestimmten Ereignissen nicht infrage kommen, also Ramucirumab bei bestimmten Kontraindikationen, auch die VEGF-Inhibitoren, dass es mehr eine Frage der Kontraindikation ist.

Noch eine grobe Frage: Herr Vervölgyi hat auf Deutschland abgestellt. Wie viele bekommen in Deutschland in der Secondline nach Platin und PD-L1-Inhibitor oder nur nach Platin, was die zweite Gruppe ist, die hier bewertet werden soll, die allerdings nicht in der Studie ist, Docetaxel? Es genügt eine grobe Schätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, dann Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Den einen Satz, dass die anderen nicht geeignet wären, muss ich offensichtlich noch einmal überdenken. Das ist vielleicht zu apodiktisch interpretiert. Aber es ist so, wie wir es jetzt gesagt haben. Das dürfen wir, glaube ich, nie formulieren – Entschuldigung –, dass eine andere Therapie nicht geeignet wäre. Das passt nicht zur patientenindividuellen Therapie. Trotzdem bleibt alles, was wir jetzt gesagt haben, so korrekt bestehen, dass es diese Kontraindikationen gibt. Natürlich gibt es dann auch Alternativen dazu. Es gibt auch Patienten, bei denen die Kombination mit dem Angiogenese-Inhibitor richtig ist.

Da muss ich Sie vielleicht korrigieren. Die vorherige Platintherapie ist keine Kontraindikation, sondern thromboembolische Ereignisse sind eine Kontraindikation für einen Angiogenese-Inhibitor. Das ist der Grund, weshalb wir es nicht einsetzen würden. Das haben wir, glaube ich, in der Stellungnahme nicht weiter präzisiert. Bei Blutungsproblemen, mit Hypertonie zum Beispiel, würden wir keinen Angiogenese-Inhibitor einsetzen, weil es dann zu Blutungskrisen kommen kann. Das wäre der Grund gewesen, aber das haben wir, glaube ich, nicht differenziert ausgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie schreiben „für Docetaxel Kontraindikation“?

**Frau Dr. Müller:** Die Polyneuropathie.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist die Kontraindikation.

**Frau Dr. Müller:** So habe ich das auch verstanden, weil gefragt wurde: Welche kommen eventuell für Docetaxel nicht infrage? Gibt es Kriterien? Das sind die, die ich mitgenommen habe. Sie haben auch gesagt, das sei nicht sehr häufig, aber es kommt vor. Das ist etwas, was wir bei Secondline-Therapien immer haben, dass einzelne aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich kann vielleicht andeutungsweise auflösen, wie wir zu dieser Aussage gekommen sind. Uns hat aufgeschreckt, dass im IQWiG-Bericht sieben Alternativen angegeben werden. Herr Griesinger hat bereits darauf hingewiesen, dass wir in der heutigen Situation nach vorheriger Immuntherapie nicht noch einmal eine Immuntherapie in der Secondline einsetzen würden. Wir würden auch nicht unbedingt Gemcitabin oder Vinorelbin einsetzen, obwohl diese Substanzen zugelassen sind. Die Immuntherapeutika, die

auch für die Secondline zugelassen sind, würden wir nicht als Standard ansehen. Das hat wahrscheinlich dazu geführt, dass wir das relativ rigoros ausgedrückt haben, wie Herr Wörmann das vorsichtig umschrieben hat. Das ist, denke ich, der Hintergrund gewesen. Docetaxel ist der Standard, und die anderen würden wir nicht einsetzen, weil Immuntherapie nach Immuntherapie unserer Meinung nach keinen Sinn machen würde. Es gibt zwar eine offizielle Zulassung, zum Beispiel für das Nivolumab, aber wir würden es trotzdem nicht machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Rieth.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Um noch einmal auf die behandlungsbedingten Nebenwirkungen zurückzukommen: Ich habe es nicht im Detail ausgeführt, es wurde auch nicht im Detail bewertet, aber wir sehen eine klare Verbesserung bei der Reduktion dieser klassischen behandlungsspezifischen Symptomatik wie Haarausfall, was Docetaxel macht. Auch bei der peripheren Neuropathie und Obstipation sehen wir klare Vorteile. Ich komme zurück auf Herrn Eberhardt: Damit wäre und ist Docetaxel für die Patienten eigentlich abgelöst worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Potzner, hat sich Ihre Wortmeldung damit erledigt, oder haben Sie noch etwas Weiteres?

**Frau Dr. Potzner (Amgen):** Die hat sich erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte weitere Fragen. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Dann haben wir das aufgeklärt. Sie haben es etwas relativiert. Übrigens, Herr Eberhardt, Nivolumab haben wir nur in der Gruppe 2 als Option, nur nach Chemotherapie. Nach Checkpointinhibitoren haben wir sie nicht drin. Aber in der Gruppe 3, also nach Chemotherapie und Checkpointinhibitor, Kombi oder sequenziell, haben wir zum Beispiel Vinorelbin mit drin; nur um das ein wenig auseinander zu fesseln: Wir haben nicht Checkpoint nach Checkpoint benannt.

Ich wollte noch auf die beiden Subgruppen eingehen, die ich gerade angesprochen habe. Wir haben sowohl für die Subgruppe 2 nur nach Chemotherapie als auch die Subgruppe 3 nach Chemotherapie und Checkpointinhibitor unter Bezug auf die CodeBreak 200 befristet, obwohl in der CodeBreak 200 zu weit überwiegendem Teil, über 95 Prozent der Patienten, drin sind, die bereits beides in der Erstlinie erhalten haben. Das ist ein wichtiger Punkt. Eine Frage ist: Welche Anteile werden in der Versorgung inzwischen primär behandelt mit der Gruppe 1, die wir hier nicht befristet haben, aber nur zur Vollständigkeit nach Checkpoint – es war klar, dass die nicht da sind –, also Checkpoint Mono, platinbasierte Chemotherapie, also nur Chemotherapie und mit beidem?

Der pU hat eben dazu ausgeführt, dass er die Kombi inzwischen als den Standard ansieht. Im Zusammenhang damit die beiden Subgruppen, für die Docetaxel eine Therapieoption darstellt, in der Gruppe 2 mit oder verknüpft, in der Gruppe 3 im Rahmen einer PiT. Sehen Sie das auch so? Würden Sie in der Gruppe 2 Docetaxel auch nach einer platinhaltigen Chemotherapie, also ohne Checkpoint, applizieren? Und noch eine Frage, ob sich diese beiden Subgruppen neben den verbleibenden Therapieoptionen, die sich zumindest teilweise unterscheiden, grundsätzlich unterscheiden, zum Beispiel hinsichtlich der Prognose, also die, die in der Erstlinie nur Chemotherapie erhalten haben, und die, die beides erhalten haben. Der pU hält die Unterteilung nach Vortherapie nicht für sachgerecht und will die Studie für beide Subgruppen herangezogen haben, obwohl von der Population von der Vorbehandlung her fast ausschließlich nur die dritte Gruppe in der Studie vertreten war.

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

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Die Behandlungsrealität in Deutschland sieht so aus, dass im Wesentlichen jeder Patient in der Erstlinie einen Checkpointinhibitor bekommt. Die einzige Gruppe, die unterschiedlich behandelt werden kann, sind die PD-L1 über 50-prozentigen. Da

ist sowohl der Checkpointinhibitor als Monotherapie möglich, in der Zweitlinie gefolgt von einer Chemotherapiekombination. Das wird aber zunehmend, auch in Anbetracht der ASCO-Daten, die letztes Jahr vorgestellt wurden, verlassen, sodass auch die über 50-prozentigen in der Regel eine Chemotherapie plus Immuncheckpointinhibitor-Therapie bekommen, sodass das eigentlich der Standard ist, weil sie eine pemetrexedhaltige Therapie bekommen, nämlich Pem/Pem/Carbo oder Pem/Cis/Carbo. Danach kommt nur das Docetaxel in Betracht. Gemcitabin machen wir ganz selten.

Bei Vinorelbin möchte ich nur darauf hinweisen, die Studie, die 2000 von Frau Shepherd publiziert wurde, ist jetzt 23 Jahre her. Sie hat eine Ansprechrate von null Prozent gezeigt. Diese Substanz ist zwar formell zugelassen, wird aber nicht eingesetzt und entspricht damit nicht der Behandlungsrealität. Eigentlich kann man davon ausgehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten eine Chemoimmuntherapie bekommt, einige wenige zunächst eine Immuntherapie gefolgt von einer Kombinationschemotherapie. Auch für diese zweite Gruppe ist Docetaxel der Standard, weil sie in der Regel beim Adenokarzinom Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Ergänzungen Herr Wörmann, Herr Eberhardt? – Nein. Beide sehen das auch so. Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, im Wesentlichen ja. Ich nehme mit, dass die Population 3 im Moment in der Versorgungspraxis die wichtigste ist und dass eine alleinige Chemotherapie in der Firstline eher selten gegeben wird und alleinige Checkpoint eventuell bei hoher PD-L1-Expression, aber dass das im Prinzip so ist.

Was ich noch nicht verstanden habe, ist, ob sich die Gruppen bezüglich der Prognose unterscheiden. Hier meine ich vor allem die Gruppen 2 und 3, also die, die nur eine Chemotherapie bekommen haben, und die, die beides bekommen haben. Würde man sagen, es ist egal für die Ergebnisse, wenn ich eine Studie habe, ob die vorher beides bekommen haben oder nur eine Chemotherapie? Könnte man das auch bei Patienten heranziehen, die vorher nur eine Chemotherapie bekommen haben, auch wenn das in der Versorgungspraxis nur wenige sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt nicht bezogen auf die unterschiedliche Prognose, sondern schon vorher hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Vielleicht kann er auch etwas zur Prognose sagen, sonst machen wir die anderen noch durch. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir müssen die dritte Gruppe wegnehmen. Tut mir leid. Wir haben inzwischen gelernt, dass es keine Kontraindikationen gegen Checkpointinhibitoren mehr gab. Wir waren in der ersten Phase etwas unzufrieden oder etwas zurückhaltender, muss ich sagen, dass wir gesagt haben, autoimmunerkrankte Patienten sollten vielleicht nicht mit Immuncheckpointinhibitoren behandelt werden. Auch das haben wir inzwischen gelernt, dass es geht. Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis oder anderen Erkrankungen sind behandelbar. Das heißt, die Gruppe ist sehr klein geworden, weil wir wissen, dass wir eine nachhaltige Plateaubildung in der Prognose nur mit Immuncheckpointinhibitoren bekommen. Deshalb sind wir fast nicht auf diese Gruppe eingegangen, weil wir am Anfang keine Kontraindikation sehen. Wenn sie auftauchen sollten, managen wir sie, aber deshalb ist die dritte Gruppe für uns eigentlich nicht mehr existent. Das könnten Patienten sein, die vor 2016 und 2017 nur mit Chemo behandelt worden wären, aber auch die Gruppe ist leider verschwindend klein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Prognose?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dazu kenne ich keine Daten. Aber wenn ich über eine Gruppe von vielleicht 2 oder 3 Prozent von allen rede und sehe, dort habe ich keine Immuncheckpointinhibitoren gegeben, könnte ich denken, dass sie vielleicht eine schlechtere

Prognose haben, aber dann ist das, was sie sonst so krank gemacht hat, eher das, was die Prognose beeinflusst und nicht das Lungenkarzinom.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keinen Widerspruch. Ich sehe in keine Gemütsregung zeigende Gesichter. – Herr Griesinger, jetzt habe ich Sie hinlänglich provoziert.

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Die Prognose ist ganz klar positiv für die Patienten, die eine Chemo plus Immuntherapie bekommen. Alle Studien, die gemacht wurden, zeigen diese Ergebnisse. Das heißt, die Immuntherapie ist in der metastasierten Situation nicht mehr wegzudenken. Die Patienten, die Kontraindikationen gegen Checkpointinhibitoren haben, sind extrem wenige. Das sind vielleicht Patienten mit einer unkontrollierten Colitis ulcerosa oder entzündlichen Darmerkrankung. Das sind vielleicht Patienten mit einer schweren neurologischen Autoimmunerkrankung, zum Beispiel Patienten mit einer MS. Aber die sind verschwindend gering. Diese Patienten haben allein wegen ihrer Komorbiditäten sicherlich eine deutlich ungünstigere Prognose.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das hat mir sehr geholfen. Ich habe jetzt mitgenommen, dass es eine etwas abweichende Patientengruppe ist, die nur Chemotherapie bekommt und dass man sie nicht zusammenwerfen sollte, dass sie aber ohnehin so klein ist, dass wir uns darüber Gedanken machen müssen. Es ist übrigens, Herr Wörmann, die Gruppe 2 formal. Die Gruppe 3 ist die Chemo und Checkpoint, genau anders herum, macht aber nichts, weil Sie von der dritten Gruppe gesprochen haben.

Ich habe noch weitere Fragen, würde aber warten, ob andere noch etwas haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eberhard hat sich noch gemeldet. Danach wären Sie wieder an der Reihe, wenn sich niemand anderes meldet.

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Vielleicht kann ich das auch etwas auflösen. Vor fünf oder acht Jahren hätte man vielleicht auch in Deutschland noch mit der anderen Gruppe argumentiert, vor allem aus folgendem Grund: Wir haben in den Arbeitsgruppen mit unseren interventionellen Pneumologen gelernt, dass wir auf jeden Fall genügend Material brauchen, um die molekularen Analysen zu machen. Ich darf noch einmal daran erinnern, dass die Zulassung der Immuntherapie auch im Kontext der Chemoimmuntherapie doch sehr stark daran gebunden ist, dass wir ausgeschlossen haben, dass die Patienten molekulare Alterationen haben, die auch anders behandelt werden, zum Beispiel keine EGFR-Mutation, keine ALK-Translokation und kein ROS.

Das war eine Zeit vor fünf bis acht Jahren, in der wir immer einmal wieder die Situation hatten, dass bei Patienten so eine Analyse nicht möglich war, weil es zu wenig Material gab oder weil die Situation so presste, dass man nicht an das Material herankam. So etwas gab es früher viel häufiger. Das ist jetzt nicht mehr so. Die interventionellen Pneumologen haben gelernt. Wir als Onkologen haben gelernt, unsere Pneumologen zu quetschen, dass sie auf jeden Fall genügend Material besorgen. Es gibt immer mal wieder die Möglichkeit, Liquid Biopsies zu machen, um an Analysen zu kommen. So war die Situation früher.

Heute ist es so, dass wir bei den meisten Patienten diese molekularen Daten bekommen und wir dann keinen Zulassungsgrund mehr haben, nur eine Chemotherapie zu machen. Das ist vielleicht ein wichtiger Faktor, der zeigt, dass wir früher in einer ganz anderen Ausgangsposition waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch eine Frage und vorher eine Klarstellung. Es geht eigentlich an Herrn Vervölgyi, aber es betrifft alle hier: Cross over. Die Frage wurde schon mehrfach diskutiert. Cross over, OS ist dann nur eingeschränkt bewertbar, je reifer, desto schwieriger. Ich hatte mir eine Cross over-Rate von 26,4 Prozent herausgesucht. Herr Vervölgyi, Sie haben

eben von ungefähr einem Drittel gesprochen. Ich wollte noch einmal klarstellen: Ist es eher ein Viertel oder ein Drittel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Meine Aussage war grob geschätzt. Ich hatte irgendwie knapp 30 Prozent im Kopf, weiß die genaue Zahl jetzt aber auch nicht.

**Frau Dr. Müller:** Dann werden wir das noch klären. Ich hatte mir 26,4 Prozent herausgesucht, also mehr als ein Viertel auf jeden Fall. Die Sensitivitätsanalysen, die dafür im Modul 4 a vorgelegt wurden, haben für Cross over – – Sie haben verschiedene Sachen durchgerechnet und dann auch keinen Unterschied gezeigt, die Versuche, das zu adjustieren. Darauf will ich jetzt nicht im Detail eingehen, das würde wahrscheinlich zu weit führen.

Was ich gern noch von den Fachgesellschaften wissen würde: Es ist noch nicht lange her, dass wir hier die erste Anhörung hatten. Damals hatten wir noch keine direkt vergleichende Studie, die wir befristet haben. Da haben Sie gesagt, Sie sehen im indirekten Vergleich Sotorasib den bisherigen verfügbaren Therapieoptionen überlegen. Jetzt ist meine Frage: Wie bewerten Sie den Stellenwert von Sotorasib jetzt, nachdem die vergleichenden Ergebnisse aus der CodeBreak 200 Studie vorliegen, vor allem unter Bezug auf Vorteile bei der Morbidität und bei der Lebensqualität? Wie bewerten Sie das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben sich schon vor dieser konkreten Frage gemeldet, aber beginnen wir mit Ihnen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte mich wegen der Cross-over-Frage gemeldet, weil es ein großes Thema war. Wir waren auch von 26,4 Prozent ausgegangen, was wir aus dem Dossier und den anderen publizierten Daten herausgeholt hatten.

Zum zweiten Punkt habe ich mich nicht explizit gemeldet. Ich glaube, wir sind uns ziemlich einig, dass wir in der Aufteilung der Patienten vor allem die Symptomlinderung und weniger Belastung durch die Nebenwirkungen an erster Stelle sehen würden. Ich würde mich bezüglich der Überlebenszeitverlängerung nicht aus dem Fenster lehnen.

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

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Wir haben es in den Leitlinien so geschrieben, und es ist gelebte Praxis, dass in der Zweitlinientherapie ein Patient von uns ganz klar Sotorasib angeboten bekommen würde – in der entsprechenden Zulassungssituation, also nach Chemotherapie und nach Immuncheckpointinhibitor-Therapie. Es gibt sicherlich Patienten, die nicht davon profitieren, wie das immer so ist. Es ist auch kein Tyrosinkinase-Inhibitor, der mit dem EGF-Rezeptor-Inhibitor oder einem ALK- oder einem ROS-Inhibitor vergleichbar wäre. Da ist ganz klar eine geringere Effektivität vorhanden, aber wir setzen das ein. Es ist eine Substanz, bei der die Patienten wegen der Nebenwirkungen kontrolliert werden müssen. Das kann auch einmal dazu führen, dass man die Substanz absetzen oder mit einer geringeren Dosierung wieder einsetzen muss. Die 960 mg sind unter Umständen eine sehr hohe Dosierung, aber das ist für uns im Zentrum ganz klarer Standard in der Zweitlinientherapie nach Chemo und Immuntherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, genauso?

**Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO):** Das kann ich nur bestätigen. Ich meine, wir haben am Anfang die Daten bezüglich der Symptomkontrolle, der Lebensqualität und vor allen Dingen der lungenkrebsbezogenen Symptomatik und der Nebenwirkungen gehört, sodass das für uns im direkten Vergleich zu Docetaxel doch einen deutlichen Benefit darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Stein vom pU dazu.

**Frau Stein (Amgen):** Ich wollte nur die 26,4 Prozent beim Cross over bekräftigen. Das hat sich jetzt aber schon erledigt. Ich möchte auch die Relevanz der PRO-Daten betonen, gerade für die Patienten mit dieser schweren Erkrankung. Das haben Herr Dr. Eberhardt, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Griesinger gerade wunderbar zusammengefasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen?

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal nachfragen, Herr Professor Hecken. Darf ich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Müller:** Ich entnehme Ihren Antworten, dass Sie die Bedenken, die Herr Vervölgyi bezüglich der Zuverlässigkeit des OS-Ergebnisses hat – wir haben hier eine Hazard Ratio von fast 1, haben schon relativ viele Ereignisse, obwohl es der erste Datenschnitt ist, über 50 Prozent in beiden Armen –, dass möglicherweise ein OS-Nachteil vorliegen könnte, nicht teilen. Davon gehe ich aus, wenn Sie eine solche Empfehlung aussprechen oder den Stellenwert so sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Griesinger.

**Herr Professor Dr. Griesinger (AIO):** Ich kann dem nur beipflichten. In dieser Situation ist das OS nicht so relevant. Die Studie war anders gewertet und ein Cross over, wie berichtet, zugesagt. Gerade bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren oder bei den Präzisionsmedikamenten spielt für uns das PFS eine erhebliche Rolle. Das würden wir als klinisch relevant einstufen. Diese Diskussion hatten wir in dieser Runde schon mehrfach. Ich will das nur noch einmal bekräftigen. Auch international wird das so angesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir sehen, glaube ich, keine Signale, was die verkürzte Lebenszeit angeht. Das betrifft aber vielleicht auch die Anhörung vorher. Wenn wir eine Toxizität hätten, zum Beispiel kardiale Komplikationen, die eine Sterblichkeit bedingen könnten, dann würden wir es, glaube ich, anders sehen. Das ist nicht die Erfahrung mit Sotorasib.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das war sehr umfassend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen gibt es keine. Dann gebe ich Herrn Dr. Rieth die Möglichkeit, zusammenzufassen. Bitte.

**Herr Dr. Rieth (Amgen):** Herzlichen Dank für die gute Diskussion und an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir freuen uns und sind sehr stolz darauf, dass die Patientinnen und Patienten in Deutschland schon seit mehr als einem Jahr mit Sotorasib zielgerichtet behandelt werden können und sehen die klaren Vorteile von Sotorasib als erster Vertreterin ihrer Klasse. Da möchte ich, weil es in dieser Situation für die Patientinnen und Patienten sehr wichtig ist, die langanhaltende Kontrolle der Symptomatik und Lebensqualität erwähnen, aber auch die Möglichkeit, oral und ambulant zu behandeln. Ich denke, das ist für diese Erkrankten sehr wichtig.

Die gute Verträglichkeit wurde angesprochen und ist im Gegensatz zu den Belastungen, die durch die klassischen und unspezifischen Behandlungsmethoden wie zum Beispiel Docetaxel hervorgerufen werden, wiederum hervorzuheben. Wir sind davon überzeugt, und das kam heute ganz klar heraus, dass die CodeBreak 200-Studie relevant und für die Nutzenbewertung geeignet ist. Deshalb ist die inhaltliche Bewertung der Studienergebnisse im Nachgang an diese Anhörung unabdingbar.

Der hohe medizinische Bedarf, die schnelle Aufnahme dieser Therapie in die Leitlinien, der Einsatz in der klinischen Praxis und der therapeutische Fortschritt, den diese Therapie für die

Patientinnen und Patienten bringt, untermauern aus unserer Sicht den Zusatznutzen von Sotorasib, der als „beträchtlich“ eingestuft werden sollte.

Ich bedanke mich aus Chicago, dass Sie sich die Zeit genommen und mit diskutiert haben und übergebe zurück nach Deutschland für die abschließenden Worte, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier diskutiert wurde. Danke an alle, die Fragen gestellt haben, vor allen Dingen aber danke an die, die Fragen beantwortet haben, sei es aus der Bundesrepublik oder aus den USA. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:25 Uhr