

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS[®])

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimension Visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LS-Mean	Kleinster quadratischer Mittelwert (Least Square Means)
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
n.b.	Nicht berechenbar
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patienten-Eindruck der Veränderung (Patient Global Impression of Change)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Term nach MedDRA (MedDRA Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B.V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotorasib (AMG 510)
Handelsname:	LUMYKRAS
ATC-Code:	L01XX73
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46081
Pharmazentralnummer (PZN)	17562794
ICD-10-GM-Code	C33-C34
Alpha-ID	<p>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole</p> <p>I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung</p> <p>I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus</p> <p>I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung</p> <p>I104855 Subpleurale bösartige Neubildung</p> <p>I104907 Pulmonale bösartige Neubildung</p> <p>I105741 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri</p> <p>I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis</p> <p>I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos</p> <p>I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis</p> <p>I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis</p> <p>I105747 Bösartige Neubildung der Lunge</p> <p>I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis</p> <p>I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</p> <p>I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien</p> <p>I111139 Bronchuskarzinom</p> <p>I111154 Karzinom des Lungenoberlappens</p> <p>I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus</p> <p>I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus</p> <p>I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens</p> <p>I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom</p> <p>I116421 Narbenkarzinom der Lunge</p> <p>I116422 Teerkrebs der Lunge I116690 NSCLC [Non small cell lung cancer]</p> <p>I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>I16099 Alveolarzellkarzinom</p> <p>I17811 Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>I17812 Adenokarzinom der Lunge</p> <p>I17813 Lungenkrebs</p> <p>I22628 Bronchialkarzinom</p> <p>I22630 Bronchuskrebs</p> <p>I24288 Lungenkarzinom</p> <p>I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus</p> <p>I24594 Krebs des Hauptbronchus</p> <p>I24595 Karzinom des Hauptbronchus</p> <p>I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens</p> <p>I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens</p> <p>I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens</p> <p>I30010 Pancoast-Tumor</p> <p>I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens</p> <p>I30012 Lungenkrebs des Oberlappens</p> <p>I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens</p> <p>I30014 Lungenkrebs des Mittellappens</p> <p>I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens</p> <p>I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens</p> <p>I30020 Lungenkrebs des Unterlappens</p> <p>I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens</p>
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
	I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom
	I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge
	I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom
	I67012 Bronchioläres Adenokarzinom
	I67014 Alveoläres Adenokarzinom
	I74251 Alveoläres Karzinom
	I74254 Bronchioläres Karzinom
	I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom
	I81923 Pancoast-Syndrom
	I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae
	I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
LUMYKRAS wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	06.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer).		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Teilpopulation A</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder • <u>Carboplatin in Kombination</u> mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder <u>Paclitaxel</u> oder <u>Pemetrexed</u>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
	<i>Teilpopulation B</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> oder • Pemetrexed oder • <u>Nivolumab</u> oder • <u>Pembrolizumab</u> oder • <u>Atezolizumab</u> oder • <u>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</u>
	<i>Teilpopulation C</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, <u>Docetaxel</u> , <u>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</u> , <u>Docetaxel in</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	<u>Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</u>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Amgen betrachtet Docetaxel als eine weitere mögliche ZVT für die Teilpopulation A. Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom weist auf die PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren als bevorzugte Zweitlinientherapie für Patienten hin, wenn diese noch keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. Docetaxel wird als Drittlinientherapie für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-behandelte Patienten empfohlen (siehe Modul 3.1). Mit der Etablierung der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren in der ersten Linie rückt Docetaxel als Zweitlinienoption für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-vorbehandelte Patienten vor.</p> <p>PD-1 / PD-L1: Programmed cell death protein 1 receptor / Programmed death-ligand 1; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Sotorasib (LUMYKRAS®) wird als Monotherapie angewendet für die 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.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVTs) Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin auf Grundlage der Zulassungsstudie CodeBreak 100 und Daten aus dem deutschen CRISP-Register dargestellt.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Studienprotokoll hat am 29.01.2020 und am 09.04.2021 stattgefunden. Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die oben genannten ZVTs bestimmt. Amgen betrachtet die Monotherapie mit Docetaxel als eine weitere mögliche ZVT für die Teilpopulation A. Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom weist auf die Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) / Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) -Inhibitoren als bevorzugte Zweitlinientherapie für Patienten hin, wenn diese noch keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. Docetaxel wird als Drittlinientherapie für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-behandelte Patienten empfohlen. Mit der Etablierung der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren in der ersten Linie rückt Docetaxel als Zweitlinienoption für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-vorbehandelte Patienten vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib wurde die offene, nicht kontrollierte Phase II Zulassungsstudie CodeBreak 100 sowie die KRAS G12C-Population aus dem CRISP-Register (Vergleichskohorte) herangezogen. Die Patientenpopulationen beider Studien sind vergleichbar.

Das CRISP Register beschreibt die Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC (Stadium I bis IV) oder kleinzelligen Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) (Stadium I bis IV) in Deutschland. Bis zum Datenschnitt im Juni 2021 wurden 167 aktive Studienzentren in ganz Deutschland (Krebszentren, zertifizierte Lungenzentren und -kliniken sowie niedergelassene Onkologen) mit insgesamt 6.490 Patienten eingeschlossen. Die auf diesem Register aufsetzende Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C beschreibt das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und KRAS G12C-Mutation (N=62).

In der Studie CodeBreak 100 betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 12,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI): [9,5; n.b.]). Im Vergleich dazu betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten der Vergleichskohorte 9,2 Monate (95 %-KI: [7,2; 12,0]). Es ergibt sich ein Unterschied im medianen Überleben von 2,8 Monaten zugunsten der mit Sotorasib behandelten Patienten.

Das mediane PFS in der Studie CodeBreak 100 betrug 6,7 Monate (95 %-KI: [4,9; 8,1]). Im Vergleich dazu betrug das mediane PFS in der Vergleichskohorte 4,1 Monate (95 %-KI: [2,5; 5,7]). Das PFS konnte unter Behandlung mit Sotorasib um 2,6 Monate verlängert werden.

Weiterhin zeigte Sotorasib eine beträchtliche antineoplastische Aktivität mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 37,4 % (95 %-KI: [28,8; 46,6]), einer Rate der Krankheitskontrolle (DCR) von 80,5 % (95 %-KI: [72,4; 87,1]) sowie einer medianen Dauer des Ansprechens (DOR) von 8,4 Monaten (95 %-KI: [6,9; 8,4]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Effekte zeigten sich ebenfalls in der Symptomatik mit klinisch relevanten mittleren Verbesserungen für die European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen Obstipation, Atemnot, Schlaflosigkeit und Fatigue sowie die EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (-LC13) Symptomskalen Husten und Schmerzen (Arm/Schulter). Alle Symptome traten zudem erst spät (8 bis 10 Monate) bei den Patienten auf. Auch die Einschätzung der EuroQol 5 Dimension Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) veränderte sich nur langsam und es dauerte im Median etwa sieben Monate bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Außerdem waren klinisch relevante Verschlechterungen um ≥ 15 Punkte des allgemeinen Veränderungseindrucks des Patienten (PGIC) selten, bei keiner der drei Skalen (Husten, Brustschmerz, Kurzatmigkeit) wurde bisher der Median erreicht.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten die Ergebnisse der Studie CodeBreak 100, dass mit Sotorasib eine spezifische Behandlungsoption zur Verfügung steht, die das Potential hat, die Lebensqualität von NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation über eine längere Zeit zu stabilisieren und eine Verschlechterung zu verzögern bzw. zu vermeiden.

Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 100 zeigten weiterhin, dass eine Behandlung mit Sotorasib sicher und verträglich ist.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Nutzenbewertung von Sotorasib wurde die offene, einarmige, nicht kontrollierte Phase II Zulassungsstudie CodeBreak 100 sowie die KRAS G12C-Population aus dem deutschen CRISP-Register herangezogen. Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei einarmigen Interventionsstudien um Studien des Evidenzlevels IV. Die zur Einordnung der Effekte von Sotorasib herangezogene Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C ist ebenfalls dem Evidenzlevel IV zuzuordnen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns, wurde für die Studien CodeBreak 100 und CRISP KRAS G12C keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Durch die standardisierte Erfassung und die eindeutige und objektive Bestimmung und Bewertung einzelner patientenrelevanter Endpunkte lassen sich dennoch belastbare Nutzaussagen treffen. Insbesondere für das Gesamtüberleben, das PFS sowie die Endpunkte zum Ansprechen und zur Sicherheit, außer UE jeglichen Schweregrads, wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Die Endpunkte zur Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von Patient Reported Outcomes (PRO), wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Studie CodeBreak 100 als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Anhaltspunkte einzustufen sind.

Für erwachsene Patienten mit NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation zeigten sich in der Studie CodeBreak 100 beträchtliche antineoplastische Effekte von Sotorasib bei dieser schwer zu behandelnden Erkrankung. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS war es möglich auf der Basis eines Vergleichs mit der CRISP KRAS G12C-Population Vorteile von Sotorasib gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) zu zeigen. Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib gegenüber der ZVT treffen:

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Für die Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund der um 2,8 Monate längeren medianen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebensdauer der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population.

- Für die Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** aufgrund des um 2,6 Monate längeren medianen PFS der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population. Weiterhin wurden beträchtliche antineoplastische Effekte sowie eine bedeutsame Kontrolle der Krankheitssymptomatik gezeigt.
- Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da sich die Lebensqualität der Patienten trotz der schweren Erkrankung unter Sotorasib nur langsam verschlechterte bzw. über den Zeitverlauf Verbesserungen gezeigt werden konnten.
- Für die Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich **kein** Anhaltspunkt auf ein **höheres Schadenspotenzial** durch Sotorasib, da die Analysen zeigen, dass eine Behandlung von NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C Mutation vor dem Hintergrund der sehr schweren Erkrankung sicher und gut verträglich ist.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP <i>KRAS</i> G12C	Wahrscheinlichkeit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [9,5; n.b.]	Monate (Median): 9,2 95 %-KI: [7,2; 12,0]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Differenz: 2,8 Monate		
Morbidität			
PFS	Monate (Median): 6,7 95 %-KI: [4,9; 8,1]	Monate (Median): 4,1 95 %-KI: [2,5; 5,7]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Differenz: 2,6 Monate		
Ansprechen	ORR Ereignisse: 46 (37,4 %) 95 %-KI: [28,8; 46,6]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	DCR Ereignisse: 99 (80,5 %) 95 %-KI: [72,4; 87,1]	-	
	DOR Ereignisse: 14 (30,4 %) Monate (Median): 8,4 95 %-KI: [6,9; 8,4]	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik EORTC QLQ-C30 ^a	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</u> Fatigue Tage (Median): 107 95 %-KI: [50; n.b.] Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.] Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169] Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.] Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u> Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.] Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169] Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.] Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]	-	
	<u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Fatigue LS-Mean: -3,81 95 %-KI: [-8,34; 0,72] Atemnot LS-Mean: -4,81 95 %-KI: [64; 169]	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Schlaflosigkeit LS-Mean: -3,96 95 %-KI: [-9,37; 1,45]</p> <p>Obstipation LS-Mean: -9,09 95 %-KI: [-13,61; -4,56]</p>		
Symptomatik EORTC QLQ-LC13 ^a	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Atemnot Tage (Median): 282 95 %-KI: [199; n.b.]</p> <p>Periphere Neuropathie Tage (Median): 309 95 %-KI: [211; n.b.]</p> <p>Schmerzen (Arm / Schulter) Tage (Median): 274 95 %-KI: [148; n.b.]</p> <p>Schmerzen (andere) Tage (Median): 110 95 %-KI: [64; n.b.]</p> <p>Schmerzen (Thorax) Tage (Median): 254 95 %-KI: [168; n.b.]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Symptomatik EQ-5D VAS ^a	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Tage (Median): 211 95 %-KI: [148; 309]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a			
EORTC QLQ-C30	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</u></p> <p>Gesamtgesundheitszustand / - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254]</p> <p>Physische Funktion Tage (Median): 238 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]</p>		
	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Gesamtgesundheitszustand / - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254]</p> <p>Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255]</p> <p>Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]</p>	-	
	<p><u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u></p> <p>Gesundheitszustand / - Lebensqualität LS-Mean: -2,79 95 %-KI: [-6,92; 1,34]</p> <p>Rollenfunktion LS-Mean: -4,42 95 %-KI: [-9,72; 0,87]</p> <p>Kognitive Funktion LS-Mean: -0,72 95 %-KI: [-4,42; 2,98]</p>	-	
Sicherheit^a			
Expositionsdauer	Median: 5,5 Monate		
Zeit bis zum Auftreten von UE			
UE	<p>Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]</p>	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	<p>Monate (Median): 4,3 95 %-KI: [2,6; 7,0]</p>	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Monate (Median): 8,5 95 %-KI: [5,1; n.b.]	-	
UE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [2,8; 7,4]	-	
SUE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 9,0 95 %-KI: [5,7; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Monate (Median): 1,2 95 %-KI: [0,7; 2,3]	-	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,5; n.b.]	-	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,4; n.b.]	-	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Monate (Median): 5,7 95 %-KI: [3,9; 9,0]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [3,5; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT			
Diarrhö	Monate (Median): 5,5 95 %-KI: [2,5; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeit bis zum Auftreten von SUE nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von SUE nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Darstellung von Symptom- sowie Lebensqualitätsskalen und UE bei denen in den time-to-event Analysen der Median erreicht wurde.			
CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale); KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Means); n.b.: nicht berechenbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).			

Insgesamt zeigen sich für Sotorasib gegenüber der ZVT deutliche Verbesserungen in den Nutzenkategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (PFS). Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die Studie CodeBreak 100 zeigt für Sotorasib im Vergleich zur *KRAS* G12C-Population des CRISP Registers:

- Eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,8 Monate.
- Eine Verlängerung des medianen PFS um 2,6 Monate.
- Beträchtliche antineoplastische Effekte.
- Verbesserungen bzw. Kontrolle der Symptomatik.
- Verbesserung bzw. Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Eine insgesamt gute Verträglichkeit.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Sotorasib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation und die nach mindestens einer systemischen Therapie einen Progress haben.

Im frühen Stadium (Stadium I bis IIIA) ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch und wird dadurch häufig nicht diagnostiziert. In ca. 55 % der Fälle wird das Karzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB, IIIC und IV) diagnostiziert, wenn bereits klinische Symptome bestehen. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des Jahres 2016 lag bei Männern bei 13 % und bei Frauen bei 19 %. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IIIB, IIIC oder IV beträgt bei unselektionierter Behandlung acht bis 18 Monate. Aktuelle Daten bestätigen, dass Patienten im deutschen Versorgungskontext, die entweder nicht auf eine Mutation getestet wurden (74 %) oder deren Tumor keine onkogenen „Treiber“-Mutationen hatten (19 %), eine mediane Überlebenszeit von elf Monaten haben.

Etwa ein Drittel der Symptome werden durch den Primärtumor verursacht. Husten ist das häufigste Symptom, das jedoch unspezifisch und weit verbreitet ist. Es können auch weitere unspezifische Symptome wie Atemnot, Gewichtsverlust oder Schwäche auftreten. Hingegen korrelieren Hämoptysen (Bluthusten) häufig mit einem Lungenkarzinom. Ein Drittel der Symptome erfolgen auf Grund einer intrathorakalen Tumorausbreitung oder eines Lymphknotenbefalls. Zu diesen Symptomen gehören u.a. Heiserkeit, eine Läsion des Plexus brachialis, das Horner-Syndrom und das Vena-cava-superior-Syndrom. Mit Metastasen assoziierte Symptome sind häufig Schmerzen durch Knochenmetastasen, Ikterus durch Leberbefall, Kopfschmerzen, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit durch den Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Lähmungen. Die Symptome stellen für die Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung dar. Atemnot, Husten und Schmerzen inklusive Brustschmerzen werden von den Patienten als besonders intensiv und belastend bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine Mutation des *KRAS*-Gens ist eine der häufigsten Mutationen des NSCLC. Das *KRAS*-Protein ist eines der wichtigsten Proteine der NSCLC-Tumor-Signalkaskaden und galt lange als ein nicht adressierbares Ziel (non-druggable target). Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit *KRAS* G12C-mutiertem NSCLC profitiert nicht von den vorhandenen zielgerichteten Therapien, da die Mutation nur selten zusammen mit anderen Treiber-Mutationen auftritt. Da es keine zielgerichtete *KRAS* G12C-Therapie gibt, sind die therapeutischen Alternativen für diese Patienten begrenzt. Trotz des Einsatzes von Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben Patienten mit *KRAS* G12C-mutiertem NSCLC nach wie vor schlechte Behandlungsergebnisse und eine erheblich beeinträchtigte Lebensqualität.

Sotorasib ist der erste Wirkstoff, der spezifisch für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem vorbehandelten und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation zugelassen ist. Sotorasib ist ein hoch-selektiver irreversibler *KRAS* G12C-Inhibitor, der oral angewendet wird.

Eine gezielte Behandlung von NSCLC-Patienten mit einer *KRAS* G12C-Mutation hat das Potential, das Gesamtüberleben gegenüber der bisherigen Behandlung bedeutsam zu verlängern. Die zielgerichtete Behandlung mit Sotorasib führt insgesamt zu einer Linderung der Beschwerden, zur Verlängerung der verbleibenden Lebenszeit und zur Verbesserung oder zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer insgesamt guten Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	591 bis 1.015
	<i>Teilpopulation A</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie	84 bis 145
	<i>Teilpopulation B</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	63 bis 109
	<i>Teilpopulation C</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	443 bis 761
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>KRAS</i> : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Nicht quantifizierbar	591 bis 1.015
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>KRAS</i>: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer).</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	121.052,07
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer).		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie	Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin		
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	6.474,54 bis 6.567,63
		Vinorelbin		7.795,03 bis 8.764,38
		Gesamtkosten		14.269,57 bis 15.332,01
		Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin		
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	6.210,23 bis 6.831,58
		Gemcitabin		11.127,99
		Gesamtkosten		17.338,22 bis 17.959,57
		Cisplatin in Kombination mit Docetaxel		
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	6.210,23 bis 6.303,32
		Docetaxel		22.769,64
		Gesamtkosten		28.979,87 bis 29.072,96
		Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel		
		Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	6.474,54 bis 6.567,63
		Paclitaxel		19.986,15
		Gesamtkosten		26.460,69 bis 26.553,78

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed		
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	6.210,23 bis 6.303,32
Pemetrexed		10.878,84 bis 10.926,29
Gesamtkosten		17.089,07 bis 17.229,61
Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin		
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	9.471,17
Vinorelbin		7.795,03 bis 8.764,38
Gesamtkosten		17.266,20 bis 18.235,55
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin		
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	9.471,17
Gemcitabin		11.127,99
Gesamtkosten		20.599,16
Carboplatin in Kombination mit Docetaxel		
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	9.471,17
Docetaxel		22.769,64
Gesamtkosten		32.240,81
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel		
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	9.471,17
Paclitaxel		19.986,15
Gesamtkosten		29.457,32
Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen	9.471,17
Pemetrexed		10.878,84 bis 10.926,29
Gesamtkosten		20.350,01 bis 20.397,46

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	
	Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel		
	Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	9.471,17
	Nab-Paclitaxel		43.705,49
	Gesamtkosten		53.176,66
	Monotherapien		
	Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	11.704,07 bis 13.155,32
	Gemcitabin		10.445,37
	Docetaxel ^b		22.769,64
<i>Teilpopulation B:</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Monotherapien		
	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Siehe Teilpopulation A
	Pemetrexed		10.878,84 bis 10.926,29
	Nivolumab		81.661,42
	Pembrolizumab		100.388,70 bis 101.071,21
	Atezolizumab		69.131,94
	Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		
	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	22.769,64
	Nintedanib		32.007,42
	Gesamtkosten		54.777,06
	<i>Teilpopulation C:</i> 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-	Monotherapien	
Afatinib		Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	30.932,06
Pemetrexed			Siehe Teilpopulation B
Erlotinib			8.699,17
Docetaxel			Siehe Teilpopulation A
Vinorelbin	Siehe Teilpopulation A		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		
		Ramucirumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	58.069,37
		Doxetaxel		22.769,64
		Gesamtkosten		80.839,01
		Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Siehe Teilpopulation B		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für die Teilpopulation A legte der G-BA Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder mit nab-Paclitaxel sowie die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als ZVT fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>€: Euro; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Anforderung an die Diagnostik

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

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

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

Behandlung und Behandlungsdauer

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

Kontrazeption

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

Überwachungsmaßnahmen

- Leberfunktion
 - Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS alle 3 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten, anschließend einmal monatlich oder je nach klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen.
- Lungenfunktion
 - Patienten sind auf neue oder sich verschlechternde die Lunge betreffende Symptome zu überwachen, die auf eine ILD / Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber).

Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib

Säurereduzierende Wirkstoffe

- Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI (Omeprazol) oder einem H₂-Rezeptorantagonisten (Famotidin) führte zu einer Verringerung der Sotorasib-Konzentration.
- Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib führte bei Anwendung zu den Mahlzeiten (Mahlzeiten mit standardmäßiger Kalorienzahl und moderatem Fettanteil) zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 65 % und der AUC um 57 %. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Famotidin, die zehn Stunden vor und zwei Stunden nach einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib gegeben wurde, führte zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 38 %.
- Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 57 % und der AUC um 42 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Starke CYP3A4-Induktoren

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

Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel**CYP3A4-Substrate**

- Sotorasib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit CYP3A4-Substraten führte zu einer Verringerung ihrer Plasmakonzentrationen, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann.
- Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) führte zu einer Senkung der C_{max} von Midazolam um 48 % und der AUC um 53 %.
- Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormoneller Verhütungsmittel, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis des CYP3A4-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.

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

- In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Sotorasib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.

CYP2D6-Substrate

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

BCRP-Substrate

- In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise BCRP hemmen kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn LUMYKRAS zusammen mit BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) angewendet wird, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.

Wirkung von Sotorasib auf P-gp-Substrate

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