

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Amgen GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC
mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens
einer vorherigen systemischen Therapie eine
Progression festgestellt wurde*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	122
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	131
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	133
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	134
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	137
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	137
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	143
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	145
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	147
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	147
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	147
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	148
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	150

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien (Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) mit einer <i>KRAS</i> G12C-Mutation).....	10
Tabelle 3-2: ZVT (Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer <i>KRAS</i> G12C-Mutation) – Teilpopulation A.....	13
Tabelle 3-3: Beschreibung der TNM Stadien nach dem International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project.....	18
Tabelle 3-4: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8.....	19
Tabelle 3-5: Häufigkeit von Initialsymptomen (modifiziert nach Spiro 2007 und AWMF 2018).....	22
Tabelle 3-6: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34 und C34), Inzidenz 2012 bis 2017 in Deutschland, Altersgruppe 20 bis \geq 85 Jahre.....	27
Tabelle 3-7: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz 2012 bis 2017 in Deutschland, Alter 20 bis \geq 85 Jahre, Auftrennung nach Geschlecht.....	28
Tabelle 3-8: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), 5-Jahres-Prävalenz 2012 bis 2017 in Deutschland, alle Altersgruppen.....	28
Tabelle 3-9: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Mortalität 2012 bis 2017 in Deutschland, alle Altersgruppen.....	30
Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet.....	30
Tabelle 3-11: Stadienverteilung – Primärfälle Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C34) im Jahr 2019.....	31
Tabelle 3-12: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenzprojektion 2017 bis 2026 in Deutschland, alle Altersgruppen.....	34
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-14: GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet je Teilpopulation.....	37
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	59
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Prä- / Postmedikation) bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	95

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (ohne Prä / Postmedikation) bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	109
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	115
Tabelle 3-25: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	119
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	122
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktionsschritte für Sotorasib (Tabelle 1 der Fachinformation).....	138
Tabelle 3-28: Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib (Tabelle 2 der Fachinformation).....	138
Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	145
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	148

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität in Deutschland im Jahr 2017 über alle Altersgruppen hinweg	26
Abbildung 2: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz 2017 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht	27
Abbildung 3: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Prävalenz 2017 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Centimeter
CrCL	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DSF	Durchstechflasche / Durchstechflaschen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FH-FMI CGDB	Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank

FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunden
i.v.	intravenös
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases / International statistical Classification of Diseases and related health problems)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
Inf. Lsg.	Infusionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
l	Liter
LDCT	Niedrig-Dosis-Computertomographie (Low Dose Computer Tomography)
m ²	Quadratmeter
mAb	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
mm	Millimeter
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
N	Normgröße
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLST	National Lung Cancer Screening Trial

Nr.	Nummer
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
OAT	Organo-Anion-Transporter
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonen-pumpen-Inhibitoren
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
TNM	TNM-System (T: Tumor (tumor); N: Lymphknoten (node); M: Metastasen (metastasis))
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
u. a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obergrenze des Normalwertes (upper limit of normal)
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WKA	Weichkapseln
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
ZNS	zentrales Nervensystem (central nervous system)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVTs) Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Cisplatin sowie

Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab auf Grundlage der Zulassungsstudie CodeBreak 100 und Daten aus dem CRISP-Register (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Studienprotokoll der Phase III Studie für Sotorasib hat am 29.01.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-279) (G-BA 2020). Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 09.04.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-022) (G-BA 2021b). Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch (2021-B-022) die folgenden ZVTs bestimmt (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien (Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) mit einer KRAS G12C-Mutation)

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßig Vergleichstherapie ^b
1	A) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder • Carboplatin^e in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^e
2	B) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel^f oder • Pemetrexed^g oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab^h oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßig Vergleichstherapie ^b
3	C) 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	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a: Die Anwendung eines PD-1 oder PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b: Dargestellt sind jeweils die vom G-BA festgelegten ZVTs. 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 (AWMF 2018). 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>c: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>d: Außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.</p> <p>e: Nur für Patienten mit ECOG PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung.</p> <p>f: Nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren.</p> <p>g: Nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.</p> <p>h: Nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %).</p> <p>i: Nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: 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 1 Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; vgl.: vergleiche; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: AWMF 2018; G-BA 2021b</p>		

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Den festgelegten ZVTs des G-BA wird für Teilpopulation B und C gefolgt. Für Teilpopulation A ist aus Sicht von Amgen Docetaxel als ZVT zu ergänzen.

Begründung zum Einsatz von Docetaxel für die Teilpopulation A

Amgen betrachtet Docetaxel als eine weitere mögliche ZVT für die Teilpopulation A. Die vorhandene Evidenz für eine Aufnahme von Docetaxel in die Teilpopulation A wird im Folgenden anhand des Zulassungsstatus, der Leitlinien wie auch der klinischen Studienlandschaft dargelegt.

Zulassungsstatus

Die Fachinformation von Docetaxel gibt an, dass „Docetaxel Accord [...] zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt [ist].“ (Accord 2018). Bereits durch die Zulassung legitimiert, ist Docetaxel somit eine verfügbare Zweitlinientherapie (Accord 2018) und sollte daher als solche in Teilpopulation A berücksichtigt werden.

Leitlinien

Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom weist auf die PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren als bevorzugte Zweitlinientherapie für Patienten hin, die noch keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. Docetaxel wird als Drittlinientherapie für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-behandelte Patienten empfohlen (AWMF 2018). Allerdings haben sich seit der Erstellung der S3-Leitlinie und ihrer Publikation im Jahr 2018 die PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren zur bevorzugten Standardtherapie der ersten Linie entwickelt. Entsprechend weisen die Fachgesellschaften darauf hin, dass die Evidenz für die heute angewandten Zweit- und Drittlinientherapien nicht auf Basis einer Erstlinienbehandlung nach heutigem Standard (Immuntherapie) gewonnen wurde (AWMF 2018). Mit der Etablierung der PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren in der ersten Linie rückt Docetaxel daher als Zweitlinienoption für PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-vorbehandelte Patienten vor. Die 2018 erstellte S3-Leitlinie und die aktuelle Leitlinie der European Society For Medical Oncology zum metastasierten NSCLC (ESMO-Leitlinie) avisieren diese Entwicklung und schreiben: „Die anderen in der Zweitlinientherapie zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen (Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel, Afatinib) stehen ebenfalls zur Verfügung und können nach einer Immuntherapie eingesetzt werden“ (ESMO 2020). Weiter bestätigt wird dies durch die aktualisierte National Comprehensive Cancer Network-Leitlinie (NCCN-Leitlinie) sowie die Onkopedia Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in denen eine Docetaxel-Monotherapie als Behandlungsoption für Patienten mit und ohne einer PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Vorbehandlung empfohlen wird (DGHO 2021; NCCN 2021).

Klinische Studien

Eine Vielzahl klinischer Studien vergleicht Docetaxel mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Diese Studien zeigen, dass Docetaxel häufig nach einem Progress mit einer PD-1- oder PD-L1-Inhibitortherapie eingesetzt wird (z. B. KEYNOTE-010: circa 20 % der zuvor mit

Pembrolizumab behandelten Fälle, CheckMate-017: circa 24 % der zuvor mit Nivolumab behandelten Fälle) (AWMF 2018; Brahmer 2015; DGHO 2021; Herbst 2016a; Herbst 2016b).

Zusammenfassend sollten die ZVTs für Teilpopulation A wie folgt definiert sein:

Tabelle 3-2: ZVT (Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation) – Teilpopulation A

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßig Vergleichstherapie ^b
1	A) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder • Carboplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Docetaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^e
<p>a: Die Anwendung eines PD-1 oder PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b: Dargestellt sind jeweils die vom G-BA festgelegten ZVTs. 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 (AWMF 2018). 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>c: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>d: Außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.</p> <p>e: Nur für Patienten mit ECOG PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: 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 1 Ligand 1; vgl.: vergleiche; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: AWMF 2018; G-BA 2021b</p>		

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf den Niederschriften und den zusätzlichen Informationen der Beratungsgespräche mit dem G-BA (G-BA 2021a; G-BA 2021b). Ergänzende Informationen wurden den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der ESMO, des NCCN und

der DGHO sowie den in den Leitlinien zitierten Publikationen entnommen (AACR Project GENIE Consortium 2017; AWMF 2018; Brahmer 2015; DGHO 2021; ESMO 2020; Herbst 2016a; Herbst 2016b; NCCN 2021).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AACR Project GENIE Consortium 2017. *AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium*. *Cancer discovery* 7 (8), S. 818–831.
2. Accord Healthcare Limited (Accord) 2018. *Docetaxel Accord 20 mg/1 ml | 80 mg/4 ml | 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel): Stand Januar 2018*. Fachinformation. Verfügbar unter: www.accord-healthcare.de, abgerufen am: 21.10.2020.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH) 2018. *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 – Februar 2018*. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 07.10.2020.
4. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. 2015. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. *The New England journal of medicine* 373 (2), S. 123–135.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2021. *Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsc/c/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 26.07.2021.
6. European Society for Medical Oncology (ESMO), Planchard D., Popat S. et al. 2020. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee*. Clinical Practice Guidelines. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>, abgerufen am: 07.10.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-279*. Data on file.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Informationen zur ZVT zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV (2021-B-022)*. Data on file.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-022*. Data on file.
10. Herbst R. S., Baas P., Kim D.-W. et al. 2016a. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. The Lancet 387 (10027), S. 1540–1550.
11. Herbst R. S., Baas P., Kim D.-W. et al. 2016b. *Supplementary appendix: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. The Lancet 387 (10027), S. 1–140.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Ettinger D. S. und Wood D. E. 2021. *Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 5.2021 - June 15, 2021. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, abgerufen am: 27.07.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) berichtete für das Jahr 2020 eine globale Bronchial- und Lungenkarzinominzidenz (International Classification of Diseases (ICD)-10 C33 bis C34) von ca. 2,2 Millionen Fällen und eine Mortalität von mehr als 1,8 Millionen Fällen (GLOBOCAN 2020). Damit ist das Lungenkarzinom weltweit das zweithäufigste diagnostizierte Karzinom und die häufigste Karzinomtodesursache (GLOBOCAN 2020).

In Deutschland lag die Inzidenz des Lungenkarzinoms über alle Altersgruppen für das Jahr 2017 bei ca. 56.800 und ist damit der vierthäufigste maligne Tumor (ZfKD 2021).

Risikofaktoren

In der Europäischen Union (EU) sind 85 % der lungenkarzinombedingten Todesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91 % Männer, 65 % Frauen) (AWMF 2018). In Deutschland wird bei etwa neun von zehn erkrankten Männern und bei mindestens sechs von zehn erkrankten Frauen das Lungenkarzinom auf aktives Rauchen zurückgeführt (IQWiG 2020). Auch das passive Rauchen erhöht das Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln (IQWiG 2020). Auf Basis von mehr als 100 epidemiologischen Studien führte das IARC eine Neubewertung des Risikos für ein Lungenkarzinom aufgrund von Tabakrauchen durch. Diese kommt zu dem Schluss, dass das Risiko unabhängig vom Geschlecht und für alle histologischen Zelltypen proportional zur Anzahl der gerauchten Zigaretten und zur Dauer des Tabakkonsums ansteigt (AWMF 2018; IARC 2004).

Geschlechterspezifische Unterschiede in den aufgeführten Mortalitätsraten und Überlebenszeiten lassen sich anhand des unterschiedlichen Zigarettenkonsums erklären. Daten des Mikrozensus 2017 zeigen, dass der Anteil der Raucher für Deutschland bei ca. 22,4 % in der Bevölkerung im Alter von 15 Jahren und älter liegt. Dabei war der Raucheranteil bei Männern (26,4 %) höher, als bei Frauen (18,6 %) (GBE 2021). Im Jahr 2017 konsumierten bis zu 44,4 % der männlichen Raucher im Alter von ≥ 40 Jahren mehr als 20 Zigaretten pro Tag – bei weiblichen Rauchern sind es bis zu 26,2 % (DKFZ 2020). Insgesamt sinkt der Anteil der Rauchenden in der Bevölkerung seit einigen Jahren (DKFZ 2020). Nichtrauchen oder Rauchentwöhnung sind hier die entscheidenden Präventionsmaßnahmen (DGHO 2021; WHO 2005).

Das Lungenkarzinom kann u. a. auch durch Berufskarzinogene wie Asbest, Chromat, Kohlenwasserstoffe und durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden (AWMF 2018). Einer beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen werden etwa 9 % bis 15 % aller Lungenkarzinom-Fälle zugerechnet (AWMF 2018; RKI 2021).

Screening und Diagnostik

Die Früherkennung mittels Niedrig-Dosis-Computertomographie (Low Dose Computer Tomography, LDCT) des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Dies belegte der amerikanische National Lung Cancer Screening Trial (NLST), welcher für die Computertomographie (CT)-basierte Früherkennung eine „signifikante Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität von starken Rauchern“ nachwies (Aberle 2011; DGHO 2021; Gierada 2020). Laut Leitlinien werden starke Raucher definiert als Personen im Alter zwischen 55 Jahren und 74 Jahren, die mehr als 30 Packungsjahre (1 Packungsjahr = 20 Zigaretten pro Tag) Zigaretten oder vergleichbare Produkte konsumiert haben und weniger als 15 Jahre nikotinabstinent waren. Alternativ wurden Personen ab 50 Jahren, die mehr als 20 Packungsjahre konsumiert haben und einen zusätzlichen Risikofaktor aufweisen, wie z. B. Asbestexposition oder positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, als starke Raucher definiert (AWMF 2018; IQWiG 2020).

Zurzeit gibt es in Deutschland kein systematisches Screening auf ein Lungenkarzinom. Vor diesem Hintergrund beauftragte der G-BA im Jahr 2019 das Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu untersuchen, ob starken (bzw. ehemals starken) Raucherinnen und Rauchern innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein Lungenkrebscreening mittels LDCT angeboten werden sollte. Das IQWiG kam zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des LDCT im Vergleich zu keinem Screening besteht (IQWiG 2020). Risiken dieser Früherkennung sind die hohe Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz (Patz 2014). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen spricht die aktuelle S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nur eine „Kann“-Empfehlung für eine Früherkennung mittels LDCT des Thorax für starke Raucher aus (AWMF 2018).

Aufgrund bisher noch nicht etablierter Früherkennungsmaßnahmen erfolgt in Deutschland die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. In den frühen Stadien wird das Lungenkarzinom bei einem Teil der Patienten aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs zufällig im Rahmen bildgebender Thoraxdiagnostik zur Abklärung einer anderen Indikation oder Symptomatik entdeckt (DGHO 2021). Die Aggressivität der Erkrankung mit oft früher Metastasierung und die limitierten Therapieoptionen für die Patienten führen häufig zu einer ungünstigen Prognose (Hardtstock 2020; Nations 2020; Siegel 2016). Maßnahmen der Basisdiagnostik umfassen unter anderem eine Anamnese und klinische Untersuchung sowie eine Erhebung des Allgemeinzustands anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), Laboruntersuchungen, Röntgenaufnahme der Lunge und Spiral-CT des Thorax und Abdomens, Bronchoskopie mit Biopsie (daraus resultierend eine Bestimmung der Histologie und molekularpathologischen Diagnostik), Sonographie des Abdomen sowie die pathologisch-anatomische Beurteilung (AWMF 2018; DGHO 2019; DGHO 2021).

Stadieneinteilung

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie erfolgt eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome. Beim NSCLC können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lungenflügel, Skelett, Leber, Nebennieren und das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Metastasen werden primär anhand der bildgebenden Diagnostik identifiziert (DGHO 2021).

Die Stadieneinteilung stellt einen prognostischen, wie auch therapeutisch relevanten Faktor dar (AWMF 2018). Aktuell erfolgt sie auf der Basis der TNM-Klassifikation (T: Tumorgröße, N: Lymphknotenmetastasen, M: Fernmetastasen) (Tabelle 3-3) und der Union for International Cancer Control (UICC) 8-Kriterien (Tabelle 3-4). Diese Fassung ist seit dem 01.01.2017 gültig und ersetzt die vorangehende Version UICC7 (AWMF 2018; DGHO 2021).

Tabelle 3-3: Beschreibung der TNM Stadien nach dem International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	• T1a(mi)	<ul style="list-style-type: none"> • Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, < 3 cm in der größten Gesamtausdehnung mit einem invasiven (in der CT solidem) Anteil < 5 mm
	• T1a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 1 cm
	• T1b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm
	• T1c	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 und ≤ 5 cm <u>oder</u> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	• T2a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
	• T2b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), Nervus phrenicus, parietalem Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (Vena cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
M (Metastasen)	M0	<ul style="list-style-type: none"> keine Fernmetastasen
	M1	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen
	• M1a	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	• M1b	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	• M1c	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

cm: Zentimeter; CT: Computertomographie; mm: Millimeter; TNM: TNM-System (T: Tumor (tumor); N: Lymphknoten (node); M: Metastasen (metastasis)); T: Ausmaß des Primärtumors (primary tumor), N: Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknotenmetastasen (regional lymph nodes), M: Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben (distant metastases)

Quellen: Goldstraw 2016, modifiziert nach: DGHO 2021

Tabelle 3-4: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
UICC: Union for International Cancer Control; T: Ausmaß des Primärtumors (primary tumor); N: Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknotenmetastasen (regional lymph nodes); M: Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben (distant metastases) Quellen: Asamura 2015; Eberhardt 2015; Rami-Porta 2015, modifiziert nach: DGHO 2021			

Das bedeutet, dass sich Patienten mit N2- oder N3-Lymphknotenmetastasen in den lokal fortgeschrittenen Stadien IIIB oder IIIC bzw. nur bei Fernmetastasen im Stadium IV befinden.

Histologische Klassifikation und molekularbiologische Biomarker

Die Histologie und die therapieorientierten Leitlinien unterscheiden im Wesentlichen zwischen einem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) und einem NSCLC. Die moderne Onkologie unterscheidet mittlerweile viele biologisch unterschiedliche Entitäten, denen individualisierte Behandlungskonzepte zugeordnet werden (Brainard 2019; DGHO 2021). Die wichtigsten, aktuellen histologischen Klassifikationen nach Weltgesundheitsorganisation (WHO) / IARC (DGHO 2021; Eichhorn 2018; Travis 2015; Warth 2015) unterteilen die Karzinome u. a. in:

- Epitheliale Tumore
 - Plattenepithelkarzinom (21 %)
 - Adenokarzinom (69 %)
 - Lepidisches Adenokarzinom
 - Invasives mucinöses Adenokarzinom
- Großzelliges Karzinom (2 %)
- Neuroendokrine Tumore (1 bis 2 %)
- Nicht weiter spezifizierte Karzinome (< 10 %) (Righi 2014)

Heute ermöglichen die molekularpathologischen Biomarker eine weitere Segmentierung und somit eine personalisierte, Biomarker gesteuerte Therapie. Die Erhebung von therapie relevanten „Treiber“-Mutationen wird bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen (DGHO 2021). Therapeutisch relevant sind derzeit *EGFR* Exon 18 bis 21 Punktmutationen sowie *ALK*-, *ROS1*- und *RET*-Translokationen sowie *BRAF V600*-Punktmutationen, *NTRK*-Genfusionen, *cMET*-Exon-14-Skipping-Mutationen und *HER2*-Amplifikationen. Darüber hinaus wird die immunhistochemische Bestimmung von PD-1 und PD-L1 vor Beginn der medikamentösen Therapie empfohlen (DGHO 2021; Skov 2020). Dieses Spektrum erweitert sich sukzessive,

wenn neue zielgerichtete Medikamente in die Therapielandschaft eintreten. Tests auf die *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)-Mutation werden derzeit bereits aus prognostischen Gründen durchgeführt.

KRAS-Mutationen sind die häufigsten gain-of-function Mutationen und kommen bei etwa 30 % der Patienten mit Adenokarzinom vor (Ghimessy 2020; Uras 2020). Sie sind schon lange als onkogene „Treiber“-Mutationen bekannt, galten bislang jedoch als nicht angreifbar durch zielgerichtete Therapien (non-druggable target) (Gainor 2013; Ghimessy 2020; Passiglia 2020; Scheffler 2019). Es gibt verschiedene Subtypen von *KRAS*-Mutationen. Die häufigste ist die Punktmutation G12C mit einer Häufigkeit von knapp 40 % (Burns 2020; Gainor 2013; Ghimessy 2020; Passiglia 2020; Scheffler 2019). In der Regel treten *KRAS*-„Treiber“-Mutationen ohne weitere onkogene „Treiber“-Mutationen auf (Ghimessy 2020; Imielinski 2012; Lee 2016; Li 2014).

Verlauf

Mit zunehmendem Wachstum kann ein Lungenkarzinom von einem Lungenflügel auf den anderen übergreifen oder Lymphknoten sowie Gewebe in der Umgebung befallen. Über Blut- und Lymphbahnen gelangen einzelne Karzinomzellen schließlich in andere Organe und Gewebe und wachsen dort zu Metastasen heran. Der Verlauf der Erkrankung hängt entscheidend davon ab, welche Histologie vorliegt und in welchem Stadium das Lungenkarzinom entdeckt wird (DKG 2018a; Herbst 2018).

Das seltenere SCLC, das ca. 15 % aller Lungenkarzinome betrifft, wächst sehr schnell und breitet sich rasch über den Blutweg und die Lymphbahnen in Lymphknoten, Lunge, Skelett, Knochenmark, Leber und Gehirn aus (DKG 2018a). Das NSCLC hat je nach Histologie und vorhandenen Biomarkern ein heterogenes Wachstum und Metastasierungsverhalten. Es umfasst etwa 85 % aller Lungenkarzinome (Chen 2014; DKG 2018a; Herbst 2018).

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des Jahres 2016 lag bei Männern bei 13 % und bei Frauen bei 19 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, lag bei Männern bei 15 % und bei Frauen bei 21 % (ZfKD 2021). Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad sowie der Histologie des Tumors (AWMF 2018; Eberle 2015). Insbesondere das metastasierte Stadium IV ist ein deutlicher Prädiktor für eine kurze Überlebenszeit (Hardtstock 2020). Je früher ein Lungenkarzinom entdeckt wird, desto besser sind die Heilungschancen.

Klinische Symptome

Im frühen Stadium (Stadium I bis IIIA) ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch und wird dadurch häufig nicht diagnostiziert (DGHO 2021). In ca. 55 % der Fälle wird das Karzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB, IIIC und IV) diagnostiziert, wenn bereits klinische Symptome bestehen (DKG 2020).

Etwa ein Drittel der Symptome werden durch den Primärtumor verursacht (siehe Tabelle 3-5). Husten ist eines der häufigsten Symptome, das jedoch unspezifisch und weit verbreitet ist, u. a.

auch bei der bei Rauchern häufigen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, und selten mit dem Lungenkarzinom in Verbindung gebracht wird. Es können auch weitere unspezifische Symptome wie Atemnot, Gewichtsverlust oder Schwäche auftreten. Hingegen korrelieren Hämoptysen (Bluthusten) häufig mit einem Lungenkarzinom (AWMF 2018; Hamilton 2005; Koo 2020; Rivera 2013).

Tabelle 3-5: Häufigkeit von Initialsymptomen (modifiziert nach Spiro 2007 und AWMF 2018)

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit (Spanne)
Husten	8 % bis 75 %
Gewichtsverlust	0 % bis 68 %
Atemnot	3 % bis 60 %
Brustschmerzen	20 % bis 49 %
Hämoptysen (Bluthusten)	6 % bis 35 %
Knochenschmerzen	6 % bis 25 %
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0 % bis 20 %
Fieber	0 % bis 20 %
Schwächegefühl	0 % bis 10 %

Quellen: modifiziert nach Spiro 2007 und AWMF 2018

Ein Drittel der ausbreitungsbedingten Symptome erfolgen auf Grund einer intrathorakalen Tumorausbreitung oder eines Lymphknotenbefalls. Zu diesen Symptomen gehören u. a. die Heiserkeit (durch eine linksseitige Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens), die Läsion des Plexus brachialis (Tumor oberhalb des Sulcus superior, sog. Pancoast-Tumor), das Horner-Syndrom (bei Befall des Ganglion stellatum) und das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung) (AWMF 2018).

Das letzte Drittel der Symptome ist spezifisch für die Lokalisation der Metastasen. Mit den Metastasen assoziierte Symptome sind häufig Schmerzen durch Knochenmetastasen, Ikterus durch Leberbefall, Kopfschmerzen, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle oder Verwirrtheit durch einen ZNS-Befall. Darüber hinaus können Metastasen im Rückenmark weitere Symptome wie z. B. Lähmungen hervorrufen (AWMF 2018; Spiro 2007).

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 (Choi 2018; Cleeland 2007; Iyer 2013). Dementsprechend bewertet auch der G-BA in vorherigen Verfahren zum NSCLC diese Symptome als besonders bedeutsam für den Patienten (G-BA 2016; G-BA 2017).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Sotorasib umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde (Amgen 2022b). Entsprechend der Klassifikation nach TNM

haben zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ca. 58 % der erwachsenen Patienten ein Lungenkarzinom im Stadium IIIB, IIIC oder IV (DKG 2020).

In den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit treten Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden, zur Verlängerung der verbleibenden Lebensdauer und zur Verbesserung oder zum Erhalt der Lebensqualität in den Vordergrund (DKG 2018b; Siegel 2016).

Das Vorliegen von *KRAS*-Mutationen kann Studien zufolge, ein Prädiktor für ein mögliches schlechteres Ansprechen auf die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen (Chemotherapie, gezielte Therapie, antivaskuläre Therapie oder Immuntherapie) sein:

- Potenziell prädiktiver Biomarker für das schlechtere Ansprechen auf Chemotherapie (Ghimessy 2020).
- Prädiktiv für ein schlechteres Ansprechen auf eine gezielte *EGFR*-Therapie (Moore 2020).
- Prädiktiv für ein schlechteres Ansprechen auf eine antivaskuläre Therapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie (Ghimessy 2020; Mazieres 2020; NCCN 2021). Bei einer Therapie mit Pembrolizumab gibt es keinen Nachweis auf unterschiedliche Ansprechraten (Frost 2021). Tumoren mit *KRAS* G12C-Mutationen scheinen jedoch besser auf Pembrolizumab anzusprechen als Tumoren mit anderen *KRAS*-Mutationen. Weitere Daten zur Bestätigung der Hypothese sind jedoch notwendig (Frost 2021).

Die NCCN Leitlinien haben schon vor der Zulassung von Sotorasib eine Testung auf *KRAS*-Mutationen empfohlen. Hintergrund zu dieser Empfehlung war, dass *KRAS* G12C-Mutationen sehr selten mit anderen onkogenen Mutationen auftreten, sodass durch die *KRAS*-Testung Patienten identifiziert werden können, für die keine weiteren Tests auf andere onkogene Mutationen sinnvoll sind (Burns 2020; NCCN 2021). Deutsche Versorgungsdaten weisen bereits jetzt eine Erhebungsrate aller *KRAS*-Mutationen von 43,9 % auf (AIO 2021).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Biomarkern. Therapieempfehlungen basieren folglich nicht mehr nur auf den Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand des Patienten (DGHO 2021). Da

onkogene *KRAS*-Mutationen selten gleichzeitig mit anderen onkogenen Mutationen auftreten, sind die derzeit zugelassenen zielgerichteten Therapien für Patienten mit nachgewiesenen *KRAS*-Mutationen, einschließlich der *KRAS* G12C-Mutation, ungeeignet (Burns 2020; G-BA 2020). Für das NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation kommt somit keine der molekular stratifizierten, gegen *EGFR*, *ALK*, *BRAF* oder *ROS1* gerichteten Therapien in Betracht. Dennoch kommen Patienten in der Zweitlinie für eine antineoplastische Therapie in Frage, weshalb eine alleinige Best-Supportive-Care Therapie auszuschließen ist (G-BA 2020).

Entsprechend der Leitlinien zur Therapie des NSCLC ohne Mutationen oder Translokationen wird den Patienten in der Erstlinie eine PD-1- oder PD-L1-Inhibitor Monotherapie (bei Expression von PD-L1 $\geq 50\%$) oder eine Kombination eines PD-1- oder PD-L1-Inhibitors mit einer Chemotherapie empfohlen (AWMF 2018; DGHO 2021; ESMO 2020). Alternativ kann bei PD-L1 $< 50\%$ eine cisplatinhaltige bzw. carboplatinhaltige Chemotherapie oder eine Monochemotherapie gegeben werden (AWMF 2018). Die neueren Leitlinien erwägen eine platinbasierte Chemotherapie bei Patienten, die für eine Immunchemotherapie mit einem PD-L1- oder PD-1-Inhibitor kontraindiziert sind (DGHO 2021; ESMO 2020).

Bezüglich der Zweitlinientherapie beim NSCLC ohne behandelbare onkogene „Treiber“-Mutationen nennen die Leitlinien folgende Therapieansätze (AWMF 2018; DGHO 2021; ESMO 2020):

- PD-L1- und PD-1-Inhibitoren gelten als Behandlung der ersten Wahl für die Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem aber PD-(L)1-Inhibitor naiven NSCLC (ECOG PS 0 bis 1) unabhängig von deren PD-L1-Expression.
- Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne „Treiber“-Mutation und bei nachgewiesener PD-L1-Positivität soll in der Zweitlinientherapie eine platinhaltige Kombinationstherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor angeboten werden, sofern die Patienten nicht schon in der Erstlinientherapie eine Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (Pembrolizumab oder Atezolizumab) erhalten haben.
- Unabhängig vom PD-L1-Status sollen Patienten, die nicht für eine Immuntherapie in Frage kommen eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (Adenokarzinom Histologie), Erlotinib, Afatinib (ausschließlich Plattenepithelkarzinom) oder Nivolumab erhalten.

In den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit treten Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden, zur Verlängerung der verbleibenden Lebensdauer und zur Verbesserung oder zum Erhalt der Lebensqualität in den Vordergrund (DKG 2018b; Siegel 2016).

Aufgrund der Häufigkeit von *KRAS*-Mutationen wurden verschiedene klinische und präklinische Forschungen durchgeführt, um wirksame therapeutische Ansätze zur gezielten Behandlung der *KRAS*-Mutation zu identifizieren (Burns 2020). Diese therapeutischen Strategien bestanden darin, entweder direkt in die Guanosintriphosphat (GTP)-Affinität oder

direkt in die periphere Assoziation des *KRAS*-Proteins mit den Lipidmembrankompartimenten einzugreifen oder die *KRAS*-Mutationen indirekt über den MAPK-RAS-RAF Signalweg anzugehen. Diese therapeutischen Strategien verliefen bis vor Kurzem ohne Erfolg, unter anderem auch weil das mutierte *KRAS*-Protein bisher nicht gezielt inhibiert werden konnte (Burns 2020; McCormick 2016).

Bisher lagen somit keine zielgerichteten Therapieoptionen für eine *KRAS*-Mutation vor. Mit dem *KRAS* G12C-spezifischen Inhibitor Sotorasib wurde die erste direkte zielgerichtete Therapiemöglichkeit für Patienten mit einer *KRAS* G12C-Mutation zugelassen (EMA 2022).

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IIIB, IIIC oder IV beträgt bei nicht zielgerichteter Behandlung acht bis 18 Monate. Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB oder IV ist im Median mit vier Jahren deutlich länger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angreifbaren molekularen Zielen (AWMF 2018). Auf Grund dieser Beobachtung ist zu erkennen, dass eine gezielte Behandlung von NSCLC-Patienten auch mit einer *KRAS* G12C-Mutation ähnlich wie andere gezielte Therapien das Potential hat, das Gesamtüberleben gegenüber der Standardbehandlung bedeutsam zu verlängern.

Fazit

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, gibt es derzeit keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet. Durch Sotorasib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim *KRAS* G12C-positiven NSCLC, die eine Verbesserung von Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, gedeckt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz

Nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden 2017 in Deutschland rund 489.000 Karzinomerkrankungen diagnostiziert. Etwa die Hälfte der bösartigen Tumoren betrafen Brustdrüse, Prostata, Dickdarm und Lunge. Das Lungenkarzinom ist somit der vierthäufigste maligne Tumor in Deutschland (siehe Abbildung 1). Wird das Lungenkarzinom nach Geschlecht betrachtet, so ist es bei Männern der zweithäufigste, bei Frauen der dritthäufigste maligne Tumor (AWMF 2018; DGHO 2021; RKI 2021; WHO 2018).

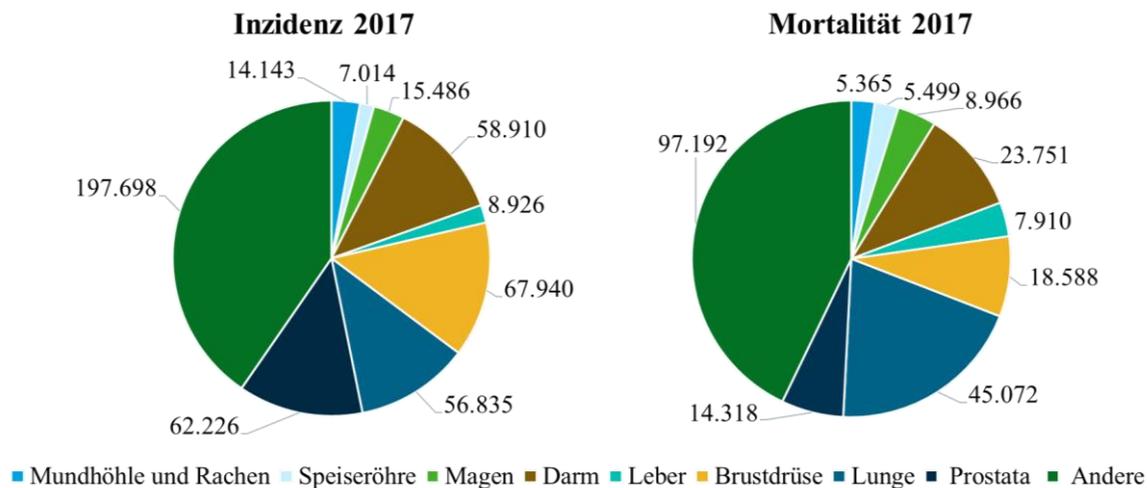


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität in Deutschland im Jahr 2017 über alle Altersgruppen hinweg

Quelle: Eigene Darstellung; erstellt auf Basis von ZfKD 2021

Als Basis für die Inzidenz und die Prävalenz werden die Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Es wird die Inzidenz des Bronchial- und Lungenkarzinoms ab einem Alter von 20 Jahren als repräsentativ für alle Erwachsenen mit einem Bronchial- und Lungenkarzinom betrachtet und in den Berechnungen herangezogen. Die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen umfasst weniger als 11 Fälle, d. h. weniger als 0,02 % der Neuerkrankungen und wird daher in der Berechnung vernachlässigt (ZfKD 2021).

Die Inzidenz bösartiger Tumorbildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33 bis C34) lag im Jahr 2017 für die Altersgruppe ≥ 20 Jahre bei 56.829 Fällen. Weniger als 0,02 % dieser Patienten fielen unter den Diagnoseschlüssel ICD-10 C33 (bösartige Neubildungen der Trachea). Hingegen wiesen 56.730 der Patienten (99,8 %) Tumore der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C34) auf, siehe Tabelle 3-6 (ZfKD 2021).

Tabelle 3-6: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34 und C34), Inzidenz 2012 bis 2017 in Deutschland, Altersgruppe 20 bis ≥ 85 Jahre

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
C33 - C34	54.795	56.033	56.298	58.094	57.309	56.829
C34	54.707	55.972	56.236	58.001	57.230	56.730

ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision
Quellen: Amgen 2022a; ZfKD 2021

Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Altersgruppe hängt vom altersspezifischen Erkrankungsrisiko sowie von der Altersstruktur der Bevölkerung ab. Die Mehrheit der Patienten (91 %) ist älter als 55 Jahre. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist am höchsten im Alter von 60 bis 84 Jahren (Abbildung 2). Das höchste Erkrankungsrisiko liegt bei Männern in der Altersgruppe 60 bis 84 Jahre und bei Frauen in der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre (RKI 2021).

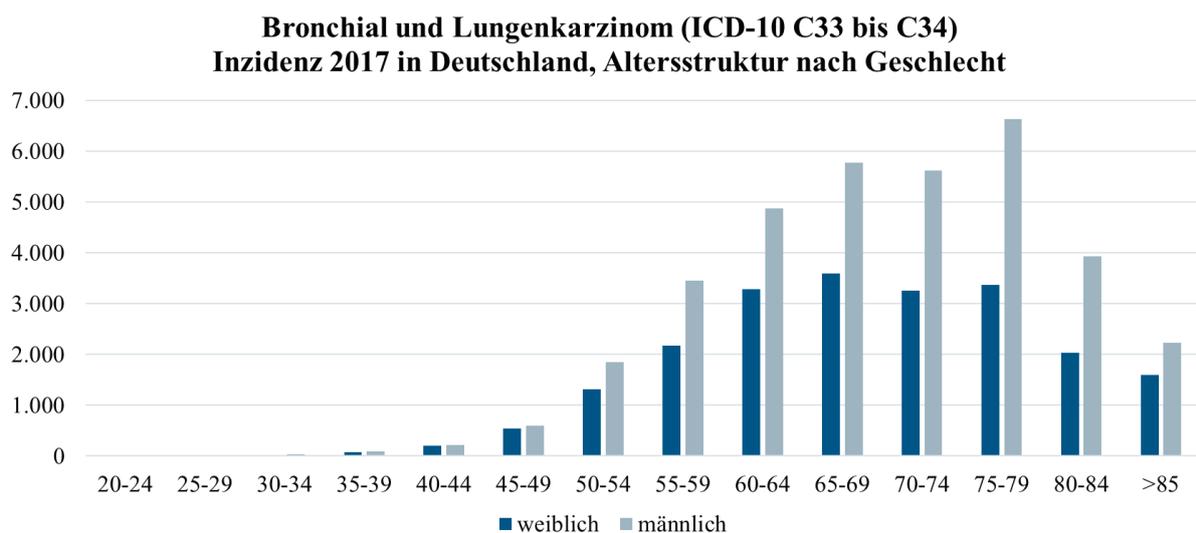


Abbildung 2: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz 2017 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht

ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision

Quelle: ZfKD 2021

Das durchschnittliche jährliche Wachstum der Jahre 2012 bis 2017 erhöhte die Inzidenz bei Frauen um ca. 2,8 % pro Jahr (ICD-10 C33 bis C34). Die Inzidenz bei Männern reduzierte sich hingegen im Durchschnitt jährlich leicht um ca. 0,3 % pro Jahr (ICD-10 C33 bis C34) (Amgen 2022a). Entsprechend steigt der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtpopulation über die Zeit (siehe Tabelle 3-7). Diese unterschiedliche Entwicklung wird auf Veränderungen in den Rauchgewohnheiten zurückgeführt.

Das durchschnittliche jährliche Wachstum der Jahre 2012 bis 2017 liegt für die Gesamtpopulation bei 0,7 % (Amgen 2022a; ZfKD 2021).

Tabelle 3-7: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz 2012 bis 2017 in Deutschland, Alter 20 bis \geq 85 Jahre, Auftrennung nach Geschlecht

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Weiblich	18.857	19.731	20.243	21.477	21.586	21.480
% weiblich	34 %	35 %	36 %	37 %	38 %	38 %
Männlich	35.938	36.302	36.055	36.617	35.723	35.349
% männlich	66 %	65 %	64 %	63 %	62 %	62 %
Gesamt	54.795	56.033	56.298	58.094	57.309	56.829
Quelle: Amgen 2022a						

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz (Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu erkrankt sind) bösartiger Tumorbildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33 bis C34) lag im Jahr 2017 bei 88.854 Fällen (Tabelle 3-8). Die verfügbaren Daten stellen die Altersgruppe 0 bis 44 Jahre nur in aggregierter Form dar (ZfKD 2021). Da die Inzidenz der 0- bis 18-jährigen Patienten unter 0,1 % liegt, wird die vorliegende Prävalenz, analog zur Inzidenz, als repräsentativ für die Population der Erwachsenen betrachtet.

Das durchschnittliche jährliche Wachstum der Prävalenz in den Jahren 2012 bis 2017 erhöht sich bei den Frauen um ca. 4,6 % pro Jahr und bei den Männern um ca. 1,1 % pro Jahr. Dies resultiert in einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum der Gesamtpopulation in den Jahren 2012 bis 2017 von 2,4 % pro Jahr (Amgen 2022a).

Tabelle 3-8: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), 5-Jahres-Prävalenz 2012 bis 2017 in Deutschland, alle Altersgruppen

C33 bis C34	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Weiblich	29.804	31.379	32.802	34.848	36.083	36.667
% weiblich	38 %	39 %	39 %	40 %	41 %	41 %
Männlich	49.543	49.959	50.591	51.964	51.841	52.187
% männlich	62 %	61 %	61 %	60 %	59 %	59 %
Gesamt	79.347	81.338	83.393	86.812	87.924	88.854
ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision Quellen: Amgen 2022a; ZfKD 2021						

Im Jahr 2017 lag der Anteil der Männer bei 59 % (5-Jahres-Prävalenz). In Gegensatz zum Anteil der männlichen Patienten steigt der Anteil der weiblichen Patienten über die Zeit an (Tabelle 3-8). Fast 90 % der prävalenten Patienten sind älter als 55 Jahre (Abbildung 3).

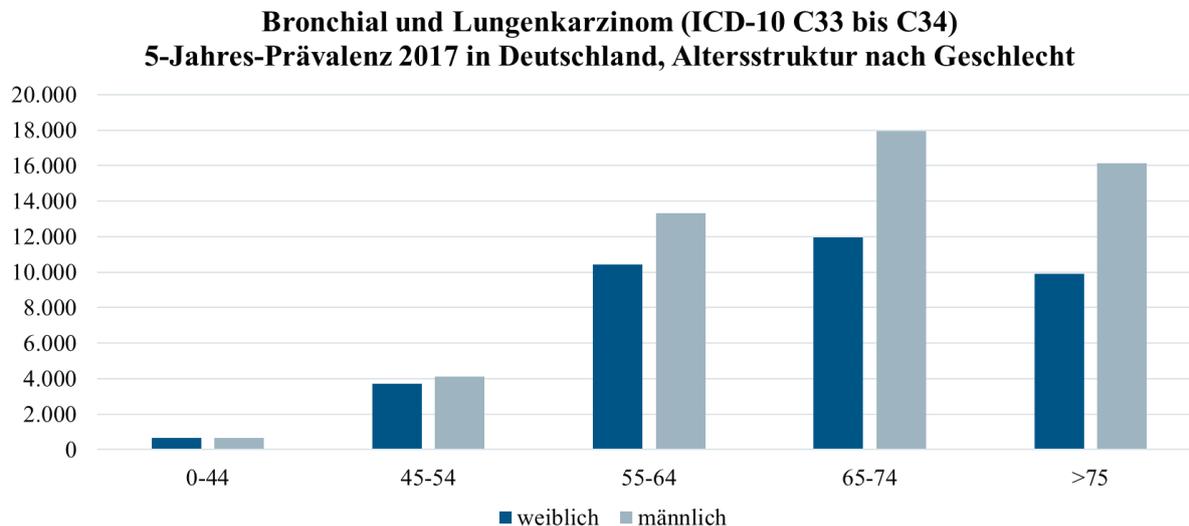


Abbildung 3: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Prävalenz 2017 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht

ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision

Quelle: ZfKD 2021

Mortalität

Die Anzahl der Sterbefälle mit Bezug auf die Lunge und Bronchien (ICD-10 C33 bis C34) in allen Altersklassen lag im Jahr 2017 bei 45.072 Fällen, davon 16.381 Frauen und 28.691 Männer (Tabelle 3-9) (ZfKD 2021). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate der Jahre 2015 und 2016 liegt bei Männern bei 13 %, bei Frauen etwas höher bei 19 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei Männern bei 14 % und bei Frauen bei 19 %. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 9 % (Männer) bzw. 13 % (Frauen) angegeben (ZfKD 2021).

Die durchschnittliche Zunahme der Mortalität von 2012 bis 2017 liegt für Frauen bei ca. 2,2 % pro Jahr, wohingegen sich die Mortalität der Männer um ca. 0,7 % pro Jahr reduzierte. Dies resultiert in einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum der Mortalität von 0,3 % pro Jahr (Amgen 2022a). Damit liegt die Zunahme der Mortalität leicht unter der Zunahme der Inzidenz. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit Abstand die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste Karzinomtodesursache in Deutschland (AWMF 2018; GLOBOCAN 2020; RKI 2021).

Tabelle 3-9: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Mortalität 2012 bis 2017 in Deutschland, alle Altersgruppen

C33 bis C34	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Weiblich	14.745	15.138	15.520	15.878	16.480	16.381
Männlich	29.708	29.707	29.559	29.377	29.323	28.691
Gesamt	44.453	44.845	45.079	45.255	45.803	45.072
ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision Quellen: Amgen 2022a; ZfKD 2021						

Herleitung der GKV-Zielpopulation für Sotorasib

Die Herleitung der Sotorasib GKV-Zielpopulation wird in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet

	Anteil in %	Anzahl Patienten
Erwachsene Patienten mit einem Lungenkarzinom ICD-10 C33 bis C34¹	100 %	55.782 bis 59.855
Patienten mit NSCLC²	82,6 % bis 83,3 %	46.076 bis 49.859
Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IV³	51,1 % bis 63,8 %	23.545 bis 31.785
Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation⁴	11,0 % bis 14,0 %	2.590 bis 4.450
Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation und mindestens einer Vortherapie⁵	26,0 %	673 bis 1.157
GKV-Zielpopulation⁶	87,7 %	591 bis 1.015
1: ZfKD 2021 2: ADT 2020; TRM 2021 3: ADT 2020; DKG 2021; RKI 2021 4: AACR Project GENIE Consortium 2017; Aggarwal 2020; Burns 2020; Griesinger 2020; Scheffler 2019; Sebastian 2021 5: AIO 2021; Sebastian 2021 6: BMG 2021b ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer). Quelle: Amgen 2022a		

Anteil der Patienten mit vorbehandeltem und fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS-Mutation

Das Anwendungsgebiet von Sotorasib umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. Die Patienten werden durch die TNM-Stadien IIIB, IIIC oder IV sowie durch die Anwendung einer systemischen Therapie charakterisiert (Amgen 2022b).

1. Schritt: Patienten mit NSCLC

Der Bericht der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zum Lungenkarzinom aus dem Jahr 2020 basiert auf 281.482 bereinigten Datensätzen von 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern (Stand: Februar 2020) aus den Jahren 2000 bis 2018. Die ADT berichtet für die Jahre 2000 bis 2018 einen Anteil der SCLC Histologie von 17,4 % (ADT 2020). Basierend auf diesen deutschen Daten wird im Umkehrschluss der Anteil Patienten mit NSCLC (einschließlich aller NSCLC Subhistologien) mit 82,6 % angesetzt.

Auch das Tumorregister München (TRM) berichtet für die Jahre 2010 bis 2018 einen durchschnittlichen Anteil der SCLC Histologie von 16,7 % und einen Anteil von 83,3 % mit einer NSCLC Histologie (TRM 2021).

2. Schritt: Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC im TNM Stadium IIIB, IIIC oder IV

Der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom Stadium IIIB, IIIC und Stadium IV wurde auf Basis von Daten der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der ADT errechnet.

Der DKG Jahresbericht des Jahres 2021 enthält Angaben von 60 Lungenkrebszentren. Die Kennzahlen beziehen sich auf das Jahr 2019. Erfasst wurden 22.712 Primärfälle der Zentren, wobei Primärfälle definiert sind als „alle Patienten mit neu diagnostiziertem bzw. noch nicht vorbehandeltem / therapiertem Lungenkarzinom, die im Zentrum bzw. der Tumorkonferenz vorgestellt werden und dort wesentliche Teile der Therapie erhalten“. Ausschließlich ICD-10 C34 Patienten wurden dokumentiert (DKG 2021).

Der Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der DKG gibt für das Jahr 2019 22.712 Primärfällen mit Bronchial- und Lungenkarzinom an. Davon sind 24,9 % im TNM-Stadium III (12,0 % Stadium IIIA und 12,9 % Stadium IIIB und IIIC). Stadium IV wird für 45,5 % der Patienten angegeben. Dies ergibt einen Anteil von 58,4 % mit Stadium IIIB bis IV (DKG 2021).

Tabelle 3-11: Stadienverteilung – Primärfälle Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C34) im Jahr 2019

	IA	IB	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	Gesamt
Primärfälle gesamt	3.306	1.250	459	1.705	2.725	2.048	876	4.282	6.061	22.712
% Primärfälle gesamt	14,6 %	5,5 %	2,0 %	7,5 %	12,0 %	9,0 %	3,9 %	18,9 %	26,7 %	100 %
	41,6 %					58,4 %				
ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision										
Quellen: Amgen 2022a; DKG 2021										

Gemäß den Daten des ADT-Berichtes 2021 für die Stadienverteilung der Patienten der Jahre 2000 bis 2018 liegt der Anteil der Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium III

(UICC) bei 16,8 % bzw. im Stadium IV bei 42,7 %. Eine Untergliederung der Patienten des Stadiums III liegt nicht vor. Unter der Annahme, dass basierend auf den DKG Daten (Tabelle 3-11) ungefähr die Hälfte der Stadium III Patienten im Stadium IIIA sind, ergibt sich ein Patientenanteil im Stadium IIIB bis IV von 51,1 % (ADT 2020; DKG 2021).

Der RKI Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“ weist für die Jahre 2017 und 2018 auf eine Lungenkarzinom-Erstdiagnoserate von 77,0 % der Männer und 74,0 % der Frauen in den UICC-Stadien III und IV hin (RKI 2021). Unter der Annahme, dass basierend auf den DKG Daten (Tabelle 3-11) ungefähr die Hälfte der Stadium III Patienten im Stadium IIIA sind, ergibt sich ein Patientenanteil im Stadium IIIB bis IV von 63,8 %.

Die berechnete Zahl des ADT (51,1 %) wird als untere Grenze und die Zahl des RKI (63,8 %) als obere Grenze herangezogen.

3. Schritt: Patienten mit *KRAS G12C*-Mutation

KRAS ist eine der häufigsten Mutationen des NSCLC. In der Regel sollen alle Patienten im Stadium IV auf Mutationen getestet werden (DGHO 2021). Es ist anzunehmen, dass auch die inoperablen Patienten der Stadien IIIB und IIIC vermehrt getestet werden (AIO 2021; Griesinger 2020; Passiglia 2020).

Klinische Studien berichten von *KRAS*-Mutationen in 8 % bis 24 % der Patienten und bei 27 % bis 32 % der Patienten mit einem NSCLC-Adenokarzinom (Burns 2020; Yang 2019). Die Prävalenz der Patienten mit einer *KRAS G12C*-Mutation liegt bei ca. 12 % bis 14 % (AACR Project GENIE Consortium 2017; Burns 2020; Scheffler 2019).

Analog zu diesen Ergebnissen berichten Aggarwal et al. 2020 für die US-amerikanische Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (FH-FMI CGDB) in einem Datenschnitt vom September 2019, dass 743 von 7.049 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB bis IV) eine *KRAS G12C*-Mutation aufweisen, d. h. 11 % der fortgeschrittenen NSCLC-Patienten (Aggarwal 2020).

Bis Juni 2019 enthielt das deutsche CRISP-Register Daten von 3.717 auswertbaren Patienten mit einem fortgeschrittenen (Stadium IIIB bis IV) NSCLC. Auf eine *KRAS*-Mutation wurden 1.434 Patienten getestet, davon waren 511 (35,6 %) Patienten *KRAS*-positiv. Von den *KRAS*-mutierten Fällen haben 33,5 % (171 von 511) eine *KRAS G12C*-Mutation. Entsprechend zeigt sich eine *KRAS G12C*-Mutation bei 11 % der Patienten – analog zur Studie von Aggarwal 2020 (Griesinger 2020; Sebastian 2021). Der Anteil der *KRAS*-positiven Population bestätigte sich in einem CRISP-Register Datenschnitt vom 30.06.2021. In diesem wurden 3.076 (43,9 %) von 7.001 auswertbaren Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom auf eine *KRAS*-Mutation getestet. Davon waren 1.131 (36,8 %) Patienten *KRAS*-positiv (AIO 2021).

Folglich kann angenommen werden, dass 11,0 % bis 14,0 % der sich im Stadium IIIB bis IV befindlichen NSCLC-Population eine *KRAS G12C*-Mutation aufweisen.

4. Schritt: Patienten die nach mindestens einer systemischen Therapie einen Progress haben

Daten des CRISP-Registers (Datenschnitt 30.06.2021) indizieren, dass ungefähr ein Drittel (35 %) aller Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten (AIO 2021). Betrachtet man nur die Population mit einer *KRAS G12C*-Mutation, so erhalten 26,0 % eine Zweitlinientherapie (AIO 2021; Sebastian 2021).

Basierend auf den vorliegenden Informationen wird angenommen, dass 26,0 % der Patienten mit NSCLC und *KRAS G12C*-Mutation eine Zweitlinientherapie erhalten.

Patienten ab der dritten Linie wurden unter der Annahme, dass Patienten mit einer *KRAS G12C*-Mutation so früh wie möglich eine zielgerichtete Therapie erhalten sollten, nicht berücksichtigt. Dies könnte eine geringfügige Unterschätzung der Zielpopulation mit sich bringen.

5. Schritt: GKV-Zielpopulation

Zur Berechnung des Anteils der GKV-Patienten in der Zielpopulation werden die Anzahl der GKV-Versicherten und die deutsche Gesamtbevölkerung herangezogen. Die aktuellsten Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten sind 73.274.131 Versicherte im Jahr 2020 (BMG 2021a). Die Gesamtbevölkerung in Deutschland auf Basis des aktuellsten Mikrozensus betrug im Jahr 2020 83.155.031 Menschen (Destatis 2021), sodass sich ein Anteil von 87,7 % GKV-Versicherter ergibt. Der GKV-Anteil in der Zielpopulation von Sotorasib ergibt daher eine Spanne von 591 bis 1.015 Patienten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Inzidenz

Die ZfKD Inzidenzdaten der Jahre 2012 bis 2017 weisen auf eine 5-Jahreswachstumsrate von 0,7 % pro Jahr hin (Amgen 2022a; ZfKD 2021).

Der RKI Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“ gibt eine Prognose zur Inzidenz für Patienten mit einem Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34) für das Jahr 2022 von 59.700 Fällen (25.000 Frauen, 34.700 Männer). Diese Prognose suggeriert ein Wachstum von 4,2 % über den Zeitraum von 2018 bis 2022 (15,8 % Frauen, -2,9 % Männer). Das daraus resultierende durchschnittliche Wachstum liegt bei 1,0 % pro Jahr (4,0 % Frauen, -0,7 % Männer) (Amgen 2022a). Das vom RKI prognostizierte Wachstum liegt somit höher als die bisher berechnete durchschnittliche Wachstumsrate von 0,7 % der Jahre 2012 bis 2017 (RKI 2021).

Die Inzidenz des NSCLC korreliert mit dem Raucherstatus der Patienten. Die Entwicklung der Anzahl der Raucher verläuft gegensätzlich zur Entwicklung der Bevölkerung. Basierend auf

den Mikrozensus 2009, 2013 und 2017 veröffentlicht die Gesundheitsberichterstattung des Bundes Daten zur Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent) untergliedert in Jahre, Alter und Geschlecht (GBE 2021). Um die Entwicklung in der Zielpopulation möglichst repräsentativ zu beschreiben, wurden die Altersgruppen ab 50 Jahre betrachtet.

- Die Population der Raucher ab 50 Jahre nimmt für den Zeitraum 2009 bis 2013 um ca. 1,4 % pro Jahr zu und reduziert sich über den Zeitraum 2013 bis 2017 um 0,3 % pro Jahr (GBE 2021).
- Die Population der Raucher, die älter als 55 Jahre sind, nimmt für den Zeitraum 2009 bis 2013 um ca. 2,1 % pro Jahr und für den Zeitraum von 2013 bis 2017 um ca. 0,6 % pro Jahr zu (GBE 2021).

Diese Entwicklung ist vermutlich das Ergebnis der im Jahr 2003 initiierten Antiraucher-Kampagnen. Es ist anzunehmen, dass die Reduktion des Rauchens auch zukünftig fortgesetzt wird (RKI 2021). Der Einfluss von e-Zigaretten auf die Inzidenz des Lungenkarzinoms ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt und könnte dazu führen, dass die Inzidenz wieder steigen wird (DKFZ 2020). Basierend auf diesen Aspekten erfolgt die konservative Annahme, dass sich die Anzahl der Raucher über den Zeitraum 2017 bis 2027 weiter so entwickelt wie in der Vergangenheit. In Bezug auf den Zeitraum der ZfKD Daten 2013 bis 2017 wächst die Population der Raucher (Altersgruppe 55 Jahre und mehr) um ca. +0,6 % pro Jahr. Das Wachstum der nachkommenden Population der Raucher (Altersgruppe 50 Jahre und mehr) reduziert sich um -0,3 % pro Jahr. Entsprechend reduziert sich die Wachstumsrate der Population der Raucher und damit einhergehend die Inzidenz der Zielpopulation. Es ist daher anzunehmen, dass sich die Zielpopulation um ungefähr 0,4 % pro Jahr reduziert (Amgen 2022a).

Der Korridor der möglichen Inzidenz für die Jahre 2017 bis 2027 liegt entsprechend zwischen der RKI Prognose (oberer Wert: +1,0 %) und der Entwicklung der Inzidenz auf Grund des veränderten Rauchverhaltens (unterer Wert: -0,4 %).

Tabelle 3-12: Bronchial- und Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenzprojektion 2017 bis 2026 in Deutschland, alle Altersgruppen

Jahr	Entwicklung des Rauchverhaltens: -0,4 %	RKI Prognose: +1,0 %
2017	56.829	56.829
2018	56.618	57.422
2019	56.408	58.021
2020	56.198	58.626
2021	55.990	59.237
2022	55.782	59.855
2023	55.575	60.479
2024	55.369	61.110

Jahr	Entwicklung des Rauchverhaltens: -0,4 %	RKI Prognose: +1,0 %
2025	55.163	61.748
2026	54.958	62.392
2027	54.754	63.043

ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quellen: Amgen 2022a; GBE 2021; ZfKD 2021

Prävalenz

Mit der Einführung der Immuntherapien seit 2015 bzw. 2016 hat sich das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der NSCLC-Patienten signifikant verbessert (BMS 2020; MSD 2020). Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Prävalenz seither gewachsen ist. Die Einführung der Immuntherapien in der Erstlinientherapie (Jahr 2017) bedingte das erhöhte Wachstum der Prävalenz und wird sich voraussichtlich über die Zeit wieder auf das Niveau des Wachstums der Inzidenz einpendeln.

Eine Prognose der Prävalenz für die Jahre nach 2016 liegt seitens der DGHO oder des RKI nicht vor (DGHO 2021; RKI 2021). Daher wird auf eine Projektion der Prävalenz verzichtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sotorasib	673 bis 1.157	591 bis 1.015
Teilpopulation A nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie	96 bis 165	84 bis 145
Teilpopulation B nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	72 bis 124	63 bis 109
Teilpopulation C 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	505 bis 868	443 bis 761
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1 Quelle: Amgen 2022a		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Sotorasib wird wie in Tabelle 3-14 dargestellt auf Basis der verfügbaren Inzidenzzahlen abgeleitet. Die Prävalenz im NSCLC unterliegt mit der Einführung der Immuntherapien einem starken Wandel. Folglich wäre eine Projektion der Prävalenzdaten mit großen Unsicherheiten verbunden. Bei der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation kann es aufgrund der Berechnungen mit Inzidenzwerten wiederum zu einer Unterschätzung der Zielpopulation kommen. Darüber hinaus werden zusätzliche Spannen für die jeweiligen Berechnungsschritte berücksichtigt. Basierend auf den herangezogenen Datenquellen liegt die relevante Zielpopulation insgesamt für die GKV bei einer Spanne von 591 bis 1.015 Patienten (Tabelle 3-13).

Die Verteilung der Patienten in die vom G-BA definierten Teilpopulationen erfolgte auf Basis der Daten des CRISP-Registers (Datenschnitt Juni 2019) und wurde basierend auf der ersten Therapielinie aufgeteilt (iOMEDICO 2021). Teilpopulation A, Patienten die einen PD-1- oder

PD-L1-Inhibitor als Monotherapie erhalten, liegt bei 14,3 %, Teilpopulation B, Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie, liegt bei 10,7 % und Teilpopulation C, Patienten die eine Kombination aus einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten, liegt bei 75,0 %.

Tabelle 3-14: GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet je Teilpopulation

	Anteil in %	Anzahl Patienten
Erwachsene Patienten mit einem Lungenkarzinom ICD-10 C33 bis C34¹	100 %	55.782 bis 59.855
Patienten mit NSCLC²	82,6 % bis 83,3 %	46.076 bis 49.856
Patienten im Stadium IIIB, IIIC und IV³	51,1 % bis 63,5 %	23.545 bis 31.785
Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation⁴	11,0 % bis 14,0 %	2.590 bis 4.450
Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation und mindestens einer Vortherapie⁵	26,0 %	673 bis 1.157
GKV-Zielpopulation⁶	87,7 %	591 bis 1.015
Teilpopulation A⁷ nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie	14,3 %	84 bis 145
Teilpopulation B⁷ nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	10,7 %	63 bis 109
Teilpopulation C⁷ 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	75,0 %	443 bis 761
1: ZfKD 2021 2: ADT 2020; TRM 2021 3: ADT 2020; DKG 2021; RKI 2021 4: AACR Project GENIE Consortium 2017; Aggarwal 2020; Burns 2020; Griesinger 2020; Scheffler 2019; Sebastian 2021 5: AIO 2021; Sebastian 2021 6: BMG 2021b 7: iOMEDICO 2021 ICD-10: International Classification of Diseases, 10. Revision; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: 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 Quelle: Amgen 2022a		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sotorasib	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
Teilpopulation A	Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie		84 bis 145
Teilpopulation B	Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie		63 bis 109
Teilpopulation C	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
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 Quelle: Amgen 2022a			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets. Für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression

festgestellt wurde, gibt es derzeit keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet.

Sotorasib weist im Vergleich zur ZVT einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf (siehe Modul 4A).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Inzidenz und der Prävalenz für das Lungenkarzinom in Deutschland basiert auf der Online-Datenbank des ZfKD, das Teil des RKI ist und Daten einschließlich bis zum Jahr 2017 darstellt sowie dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“ und der DGHO-Leitlinie (DGHO 2021; RKI 2021; ZfKD 2021). Darüber hinaus lagen Auswertungen zu den Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation in der Indikation NSCLC aus dem CRISP-Register vor (AIO 2021; Sebastian 2021).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AACR Project GENIE Consortium 2017. *AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium*. *Cancer discovery* 7 (8), S. 818–831.
2. Aberle D. R., Adams A. M., Berg C. D. et al. 2011. *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *The New England journal of medicine* 365 (5), S. 395–409.
3. Aggarwal S., Whipple S., Hsu H. et al. 2020. *1339P Clinicopathological characteristics and treatment patterns observed in real-world care in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and KRAS G12C mutations in the Flatiron Health (FH)-Foundation Medicine (FMI) Clinico-Genomic Database (CGDB)*. Verfügbar unter: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41649-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41649-7/fulltext), abgerufen am: 10.12.2020.
4. Amgen 2022a. *Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Sotorasib*. Data on file.
5. Amgen 2022b. *Fachinformation zu LUMYKRAS® Filmtabletten (Sotorasib): Stand: Januar 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.02.2022.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH) 2018. *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 – Februar 2018*. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 07.10.2020.
7. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT), Blum T. und Kleihues van Tol K. 2020. *8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Versorgungssituation beim Lungenkarzinom*. Verfügbar unter: <https://www.adt-netzwerk.de/Startseite/?s=402>, abgerufen am: 28.01.2021.
8. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) 2021. *Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315, Quartalsbericht Q2/2021*. Data on file.
9. Asamura H., Chansky K., Crowley J. et al. 2015. *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *Journal of thoracic oncology* 10 (12), S. 1675–1684.

10. Brainard J. und Farver C. 2019. *The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era*. *Modern pathology* 32 (Suppl 1), S. 16–26.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) 2020. *Fachinformation zu Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab): Stand August 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021a. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Oktober 2021*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Oktober_2021_bf.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021b. *Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung*. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gesetzlich-versicherte.html>, abgerufen am: 10.08.2021.
14. Burns T. F., Borghaei H., Ramalingam S. S. et al. 2020. *Targeting KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations*. *Journal of clinical oncology* 38 (35), S. 4208-4218.
15. Chen Z., Fillmore C. M., Hammerman P. S. et al. 2014. *Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases*. *Nature Reviews Cancer* 14 (8), S. 535–546.
16. Choi S. und Ryu E. 2018. *Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer*. *European journal of cancer care* 27 (1), S. 1–8.
17. Cleeland C. S. 2007. *Symptom burden: Multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes*. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2007 (37), S. 16–21.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Positionspapier: Qualitätsgesicherte Molekular Diagnostik in der Onkologie. zielgerichtet - integriert*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>, abgerufen am: 02.11.2020.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2021. *Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 26.07.2021.
20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) 2018a. *ONKO Internetportal: Lungenkrebs, Bronchialkarzinom - Erkrankungsverlauf*. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/erkrankungsverlauf-bei-lungenkrebs.html>, abgerufen am: 07.10.2020.

21. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) 2018b. *ONKO Internetportal: Lungenkrebs rechtzeitig erkennen*. Symptome: Welche Beschwerden verursacht Lungenkrebs? Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basisinformationen-krebs/krebsarten/definition/frueherkennung.html>, abgerufen am: 07.10.2020.
22. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) 2020. *Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Kennzahlenauswertung 2020*. Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualit%C3%A4tsindikatoren_lungenkrebs_2020-A1_200320.pdf&cid=82934, abgerufen am: 28.01.2021.
23. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) 2021. *Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Kennzahlenauswertung 2021*. Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>, abgerufen am: 09.08.2021.
24. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2020. *Tabakatlas Deutschland 2020*. Verfügbar unter: <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020.pdf?m=1606813115&>, abgerufen am: 26.07.2021.
25. Eberhardt W. E. E., Mitchell A., Crowley J. et al. 2015. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer*. *Journal of thoracic oncology* 10 (11), S. 1515–1522.
26. Eberle A., Jansen L., Castro F. et al. 2015. *Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients*. *Lung Cancer* 90 (3), S. 528–533.
27. Eichhorn F., Harms A., Warth A. et al. 2018. *PD-L1 expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung*. *Lung Cancer* 118, S. 76–82.
28. European Medicines Agency (EMA) 2022. *European Public Assessment Report (EPAR)*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lumykras>, abgerufen am: -.
29. European Society for Medical Oncology (ESMO), Planchard D., Popat S. et al. 2020. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee*. *Clinical Practice Guidelines*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>, abgerufen am: 07.10.2020.
30. Frost N., Kollmeier J., Vollbrecht C. et al. 2021. *KRASG12C/TP53 co-mutations identify long-term responders to first line palliative treatment with pembrolizumab monotherapy in*

- PD-L1 high (≥50%) lung adenocarcinoma*. Translational Lung Cancer Research 10 (2), S. 737–752.
31. Gainor J. F., Varghese A. M., Ou S.-H. I. et al. 2013. *ALK Rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: An analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer*. Clinical cancer research 19 (15), S. 4273–4281.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf, abgerufen am: 18.11.2021.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf): Beschlussfassung: 16.03.2017. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/264/>, abgerufen am: 11.10.2019.
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-279*. Data on file.
 35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2021. *Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent): Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Rauchverhalten*. Datenstand 25.01.2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=23390242&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=436&p_ansnr=64835584&p_version=3&D.000=1&D.002=2&D.003=2&D.469=1, abgerufen am: 25.01.2021.
 36. Ghimessy A., Radecky P., Laszlo V. et al. 2020. *Current therapy of KRAS-mutant lung cancer*. Cancer metastasis reviews 39 (4), S. 1159–1177.
 37. Gierada D. S., Black W. C., Chiles C. et al. 2020. *Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Evidence from 2 Decades of Study*. Radiology. Imaging cancer 2 (2), S. e190058.
 38. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. 2016. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 11 (1), S. 39–51.
 39. Griesinger F., Eberhardt W. E. E., Hoffknecht P. et al. 2020. *1364P Treatment and outcome of a real-world cohort of patients with advanced, non-squamous NSCLC and KRAS mutations with a special focus on KRAS G12C*. Verfügbar unter: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41674-6/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41674-6/abstract), abgerufen am: 10.12.2020.
 40. Hamilton W., Peters T. J., Round A. et al. 2005. *What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study*. Thorax 60 (12), S. 1059–1065.

41. Hardtstock F., Myers D., Li T. et al. 2020. *Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis*. BMC cancer 20 (1), S. 260.
42. Herbst R. S., Morgensztern D. und Boshoff C. 2018. *The biology and management of non-small cell lung cancer*. Nature 553 (7689), S. 446–454.
43. Imielinski M., Berger A. H., Hammerman P. S. et al. 2012. *Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing*. Cell 150 (6), S. 1107–1120.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie: IQWiG-Berichte – Nr. 982. Abschlussbericht S19-02. Stand: 19.10.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/s-projekte/s19-02-lungenkrebscreening-mittels-niedrigdosis-computertomografie.12379.html>, abgerufen am: 24.11.2020.*
45. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2004. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. No. 83. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316407/pdf/Bookshelf_NBK316407.pdf, abgerufen am: 16.12.2021.
46. iOMEDICO AG (iOMEDICO) 2021. *Zusätzliche Analyse der CRISP-Registerdaten. Ergänzung zu Sebastian et al. 2021*. Data on file.
47. Iyer S., Taylor-Stokes G. und Roughley A. 2013. *Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany*. Lung Cancer 81 (2), S. 288–293.
48. Koo M. M., Swann R., McPhail S. et al. 2020. *Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study*. The Lancet Oncology 21 (1), S. 73–79.
49. Lee B., Lee T., Lee S.-H. et al. 2016. *Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers*. Oncotarget 7 (17), S. 23874–23884.
50. Li S., Li L., Zhu Y. et al. 2014. *Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts*. British journal of cancer 110 (11), S. 2812–2820.
51. Mazieres J., Tomasini P., Lusque A. et al. 2020. *1279P Impact of KRAS mutations and subtypes on efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Annals of Oncology 31 (S4), S. S826-S827.
52. McCormick F. 2016. *K-Ras protein as a drug target*. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany) 94 (3), S. 253–258.
53. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD) 2020. *Fachinformation zu Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab): Stand Juli 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.

54. Moore A. R., Rosenberg S. C., McCormick F. et al. 2020. *RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged?* Nature reviews. Drug discovery 19 (8), S. 533–552.
55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Ettinger D. S. und Wood D. E. 2021. *Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 5.2021 - June 15, 2021. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, abgerufen am: 27.07.2021.
56. Nations J. A., Brown D. W., Shao S. et al. 2020. *Comparative Trends in the Distribution of Lung Cancer Stage at Diagnosis in the Department of Defense Cancer Registry and the Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1989-2012*. Military medicine 185 (11-12), S. e2044–e2048.
57. Passiglia F., Malapelle U., Del Re M. et al. 2020. *KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges*. European Journal of Cancer 2020 (137), S. 57–68.
58. Patz E. F., Pinsky P. F., Gatsonis C. et al. 2014. *Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer*. JAMA internal medicine 174 (2), S. 269–274.
59. Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J. et al. 2015. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of thoracic oncology 10 (7), S. 990–1003.
60. Righi L., Vavalà T., Rapa I. et al. 2014. *Impact of non-small-cell lung cancer-not otherwise specified immunophenotyping on treatment outcome*. Journal of thoracic oncology 9 (10), S. 1540–1546.
61. Rivera M. P., Mehta A. C. und Wahidi M. M. 2013. *Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 143 (5 Suppl), S. e142S–e165S.
62. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e.V. (GEKID) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017 / 2018: 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html, abgerufen am: 04.01.2022.
63. Scheffler M., Ihle M. A., Hein R. et al. 2019. *K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways*. Journal of thoracic oncology 14 (4), S. 606–616.
64. Sebastian M., Eberhardt W. E. E., Hoffknecht P. et al. 2021. *KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: a real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315)*. Lung Cancer 154, S. 51–61.
65. Siegel R. L., Miller K. D. und Jemal A. 2016. *Cancer statistics, 2016*. CA: a cancer journal for clinicians 66 (1), S. 7–30.

66. Skov B. G., Rørvig S. B., Jensen T. H. L. et al. 2020. *The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population.* *Modern pathology* 33 (1), S. 109–117.
67. Spiro S. G., Gould M. K. und Colice G. L. 2007. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).* *Chest* 132 (3 Suppl), S. 149S–160S.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020.* Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>, abgerufen am: 18.11.2021.
69. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), World Health Organization (WHO) und International Agency for Research on Cancer (IARC) 2020. *Lung Cancer: The Global Cancer Observatory.* Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>, abgerufen am: 28.01.2021.
70. Travis W. D., Brambilla E., Nicholson A. G. et al. 2015. *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.* *Journal of thoracic oncology* 10 (9), S. 1243–1260.
71. Tumorregister München (TRM) 2021. *Tumorregister München Bayerisches Krebsregister - Regionalzentrum München am Klinikum Großhadern/IBE: ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC ICD-10 C34: Kleinzell. BC.* Diagnosejahr 1998-2019. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/>, abgerufen am: 05.04.2021.
72. Uras I. Z., Moll H. P. und Casanova E. 2020. *Targeting KRAS Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future.* *International journal of molecular sciences* 21 (12), S. 1–30.
73. Warth A. 2015. *Diagnose, Prognose und Prädiktion nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome. Bedeutung von Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie.* *Der Pathologe* 36 Suppl 2, S. 194–200.
74. World Health Organization (WHO) 2005. *WHO Framework Convention on Tobacco Control 2003: Updated reprint 2004, 2005.* Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9241591013.pdf;jsessionid=F7A08F5495F0C2A91C6DCD8DE65D839A?sequence=1>, abgerufen am: 07.10.2020.
75. World Health Organization (WHO) 2018. *Cancer: Key facts.* Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, abgerufen am: 07.10.2020.
76. Yang H., Liang S.-Q., Schmid R. A. et al. 2019. *New Horizons in KRAS-Mutant Lung Cancer: Dawn After Darkness.* *Frontiers in oncology* 9, S. 953.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landes-krebs-register-daten, Verfügbare*

Diagnosejahre bis 2017. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html, abgerufen am:
05.04.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	960 mg 1 x täglich, oral	365	1
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	80 mg/m ² KOF oder mehr 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 5 oder Tag 1 und 8)	17,4 (34,8 Tage: je 2 Tage in 17,4 Zyklen)	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 bis 100 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)		1.250 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 8)	17,4 (34,8 Tage: je 2 Tage in 17,4 Zyklen)	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Docetaxel				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Docetaxel (Docetaxel axios)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	80 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		175 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 5 oder Tag 1 und 8)	17,4 (34,8 Tage: je 2 Tage in 17,4 Zyklen)	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)		1.250 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 8)	17,4 (34,8 Tage: je 2 Tage in 17,4 Zyklen)	2

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Docetaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Docetaxel (Docetaxel axios)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		175 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)		100 mg/m ² KOF 3 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1, 8 und 15)	17,4 (52,2 Tage: je 3 Tage in 17,4 Zyklen)	3
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Gemcitabin				
Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.000 mg/m ² KOF 3 x pro 28-Tage-Zyklus, i.v. (1 x wöchentlich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause)	13 (39 Tage: je 3 Tage in 13 Zyklen)	3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin				
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	25 bis 30 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich, i.v.	52,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel¹				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed				
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	240 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pembrolizumab				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. oder 400 mg 1 x pro 42-Tage-Zyklus, i.v.	17,4 oder 8,7	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Atezolizumab				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Nintedanib (Vargatef®)		200 mg 20 x pro 21-Tage-Zyklus, oral (2 x täglich an den Tagen 2 bis 21)	17,4 (348 Tage: je 20 Tage in 17,4 Zyklen)	20
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Afatinib				
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	40 mg 1 x täglich, oral	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed				
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen	Siehe Teilpopulation B		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Therapie eine Progression festgestellt wurde			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Erlotinib				
Erlotinib (Erlotinib Zentiva)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	150 mg 1 x täglich, oral	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus i.v.	17,4	1
Ramucirumab (Cyramza®)		10 mg/kg KG 1 x pro 21-Tage-Zyklus i.v.	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Nintedanib (Vargatef®)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin				
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	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		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Hexal 2020; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-16 bezieht sich auf Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, gemäß der Zulassung von Sotorasib (Amgen 2022). Diese Population wurde vom G-BA in drei Teilpopulationen aufgeteilt:

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.

Teilpopulation C: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie.

Therapien, deren Behandlungsdauer zeitlich nicht begrenzt ist, werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder einer Toxizität eingesetzt. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird folgend eine rechnerische Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell abweichen kann (Unter- bzw. Überschätzung).

Für die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs nach Körpergewicht (KG) und Körperoberfläche (KOF) wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017 ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres KG von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere KOF von 1,9 m² (Destatis 2017; Du Bois 1989).

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Sotorasib wird zur zielgerichteten Therapie des NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation eingesetzt. Die Fachinformation empfiehlt die kontinuierliche, orale Einnahme von Sotorasib bis zum Zeitpunkt einer Progression oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen. Sotorasib wird einmal täglich in der Dosierung 960 mg oral angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 365 Behandlungen mit Sotorasib (Amgen 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation A

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Die Fachinformation für Cisplatin weist auf eine Gabe alle drei bis vier Wochen hin. Da die Kombinationspartner alle 21 Tage gegeben werden, wird ein 21-Tage-Behandlungszyklus zu Grunde gelegt. Cisplatin wird laut Fachinformation einmal als intravenöse (i.v.) Infusion angewendet und je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 75 bis 100 mg/m² KOF (AqVida 2018; Bendalis 2019) in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² KOF (AxioNovo 2020a; Seacross 2021) und in Kombination mit Vinorelbin oder Paclitaxel 80 mg/m² KOF (AxioNovo 2020b; Fresenius Kabi 2020b). Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Cisplatin (Accord 2020b; Hexal 2020).

Carboplatin (Carboplatin Kabi)

Carboplatin hat keine spezifische Zulassung für das fortgeschrittene NSCLC, ist jedoch entsprechend der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) vom 10.04.2021 in bestimmten Kombinationstherapien ordnungsfähig. Die Anzahl der Zyklen wird für Carboplatin mit einer Wiederholung alle drei bis vier Wochen angegeben. Die Fachinformationen der Kombinationspartner verweisen auf 21-Tage-Behandlungszyklen,

sodass diese zu Grunde gelegt werden. Carboplatin wird in der Dosierung 500 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Carboplatin (Fresenius Kabi 2020a; G-BA 2021).

Kombinationspartner Vinorelbin (Vinorelbin axios)

In Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird Vinorelbin in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 25 bis 30 mg/m² KOF als i.v. Infusion an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungen mit Vinorelbin (AxioNovo 2020b).

Kombinationspartner Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)

In Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird Gemcitabin in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 1.250 mg/m² KOF als i.v. Infusion an den Tagen 1 und 8 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungen mit Gemcitabin (AqVida 2018; Bendalis 2019).

Kombinationspartner Docetaxel (Docetaxel axios)

In Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird Docetaxel in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel (AxioNovo 2020a).

Kombinationspartner Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

In Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird Paclitaxel in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 175 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Paclitaxel (Fresenius Kabi 2020b).

Kombinationspartner Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

In Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird Pemetrexed in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 500 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion am Tag 1 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Pemetrexed (Seacross 2021).

Kombinationspartner nab-Paclitaxel (Abraxane®)

In Kombination mit Carboplatin wird nab-Paclitaxel in 21-tägigen Zyklen in der Dosierung 100 mg/m² KOF dreimal als i.v. Infusion am Tag 1, 8 und 15 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen mit jeweils drei Behandlungen mit nab-Paclitaxel (Celgene 2020).

Monotherapien

Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)

In 28-tägigen Zyklen wird Gemcitabin über drei Wochen einmal wöchentlich in der Dosierung 1.000 mg/m² KOF als i.v. Infusion angewendet, gefolgt von einer einwöchigen Pause. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 13 Zyklen mit jeweils drei Behandlungen mit Gemcitabin (AqVida 2018).

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Vinorelbin wird in der Dosierung 25 bis 30 mg/m² KOF einmal wöchentlich als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 52,1 Zyklen bzw. Behandlungen mit Vinorelbin (AxioNovo 2020b).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Für die Teilpopulation A legte der G-BA Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder mit nab-Paclitaxel sowie die Monotherapien Gemcitabin und Vinorelbin als ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als adäquate ZVT für die Teilpopulation A.

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel (AxioNovo 2020a).

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A.

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

In 21-tägigen Zyklen wird Pemetrexed in der Dosierung von 500 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Pemetrexed (Seacross 2021).

Nivolumab (Opdivo®)

In 14-tägigen Zyklen wird Nivolumab in der Dosierung von 240 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 26,1 Zyklen bzw. Behandlungen mit Nivolumab (BMS 2020).

Pembrolizumab (Keytruda®)

In 21-tägigen oder 42-tägigen Zyklen wird Pembrolizumab in der Dosierung 200 mg oder 400 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen oder 8,7 Zyklen bzw. Behandlungen mit Pembrolizumab (MSD 2020).

Atezolizumab (Tecentriq®)

In 21-tägigen Zyklen wird Atezolizumab in der Dosierung 1.200 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Atezolizumab (Roche 2020).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib*Docetaxel (Docetaxel axios)*

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel (AxioNovo 2020a).

Nintedanib (Vargatef®)

In 21-tägigen Zyklen wird Nintedanib in der Dosierung 200 mg oral zweimal an den Tagen 2 bis 21 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen mit jeweils 20 Behandlungen mit Nintedanib (Boehringer Ingelheim 2020).

Teilpopulation C*Afatinib (Giotrif®)*

Afatinib wird in der Dosierung 40 mg oral einmal täglich angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 365 Behandlungen mit Afatinib (Boehringer Ingelheim 2019).

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Zentiva)

Erlotinib wird in der Dosierung 150 mg oral einmal täglich angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 365 Behandlungen mit Erlotinib (Zentiva 2021).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab*Docetaxel (Docetaxel axios)*

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel (AxioNovo 2020a).

Ramucirumab (Cyramza®)

In 21-tägigen Zyklen wird Ramucirumab in der Dosierung 10 mg/kg KG einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Ramucirumab (Eli Lilly 2019).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Siehe Teilpopulation A

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib			
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	960 mg 1 x täglich, oral	365
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	80 mg/m ² KOF oder mehr 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 5 oder Tag 1 und 8)	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei	75 bis 100 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)	denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.250 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 8)	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Docetaxel			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Docetaxel (Docetaxel axios)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	80 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		175 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 5 oder Tag 1 und 8)	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)	denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.250 mg/m ² KOF 2 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1 und 8)	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Docetaxel			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Docetaxel (Docetaxel axios)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi))		175 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel			
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)		100 mg/m ² KOF 3 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. (Tag 1, 8 und 15)	52,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Gemcitabin			
Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.000 mg/m ² KOF 3 x pro 28-Tage-Zyklus, i.v. (1 x wöchentlich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause)	39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin			
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	25 bis 30 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich, i.v.	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel^a			
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel			
Docetaxel (Docetaxel axios)	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	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed			
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Nivolumab			
Nivolumab (Opdivo [®])	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	240 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pembrolizumab			
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. oder 400 mg 1 x pro 42-Tage-Zyklus, i.v.	17,4 oder 8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Atezolizumab			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib			
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Nintedanib (Vargatef®)		200 mg 20 x pro 21-Tage-Zyklus, oral (2 x täglich an den Tagen 2 bis 21)	348
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Afatinib			
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	40 mg 1 x täglich, oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed			
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen	Siehe Teilpopulation B	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Therapie eine Progression festgestellt wurde		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Erlotinib			
Erlotinib (Erlotinib Zentiva)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	150 mg 1 x täglich, oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel			
Docetaxel (Docetaxel axios)	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	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab			
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Ramucirumab (Cyramza®)		10 mg/kg KG 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib			
Docetaxel (Docetaxel axios)	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	
Nintedanib (Vargatef®)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin			
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	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	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Hexal 2020; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Sotorasib wird kontinuierlich über 365 Tage pro Jahr verabreicht. Über einen Zeitraum von einem Behandlungsjahr entspricht dies 365 Behandlungstagen (Amgen 2022).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation A

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Die Behandlungszyklen für Cisplatin entsprechen der Dauer der Behandlungszyklen der verschiedenen Kombinationspartner. Entsprechend wird Cisplatin in der Kombinationstherapie einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Accord 2020b; Hexal 2020).

Carboplatin (Carboplatin Kabi)

Die Behandlungszyklen von Carboplatin entsprechen der Dauer der Behandlungszyklen der verschiedenen Kombinationspartner. Entsprechend wird Carboplatin in der Kombinationstherapie einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Fresenius Kabi 2020a).

Kombinationspartner Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Vinorelbin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird zweimal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 34,8 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020b).

Kombinationspartner Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)

Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird zweimal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 34,8 Behandlungstagen pro Jahr (AqVida 2018; Bendalis 2019).

Kombinationspartner Docetaxel (Docetaxel axios)

Docetaxel in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Kombinationspartner Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Fresenius Kabi 2020b).

Kombinationspartner Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Seacross 2021).

Kombinationspartner nab-Paclitaxel (Abraxane®)

Nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin wird dreimal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 52,2 Behandlungstagen pro Jahr (Celgene 2020).

Monotherapien*Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)*

Gemcitabin wird einmal wöchentlich für drei Wochen als i.v. Infusion angewendet. Anschließend folgt eine einwöchige Pause. Dies entspricht 13 Zyklen mit insgesamt 39 Behandlungstagen pro Jahr (AqVida 2018).

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Vinorelbin wird einmal wöchentlich als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 52,1 Zyklen mit insgesamt 52,1 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020b).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Docetaxel wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Pemetrexed wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Seacross 2021).

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab wird einmal pro 14-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 26,1 Zyklen mit insgesamt 26,1 Behandlungstagen pro Jahr (BMS 2020).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab wird einmal pro 21-Tage-Zyklus oder mit doppelter Dosis einmal pro 42-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 oder 8,7 Zyklen mit insgesamt 17,4 oder 8,7 Behandlungstagen pro Jahr (MSD 2020).

Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Roche 2020).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Docetaxel (Docetaxel axios)

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Nintedanib (Vargatef®)

Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wird zweimal täglich an den Tagen 2 bis 21, d. h. an 20 Tagen pro 21-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 348 Behandlungstagen pro Jahr (Boehringer Ingelheim 2020).

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif®)

Afatinib wird kontinuierlich über 365 Tage pro Jahr verabreicht. Über einen Zeitraum von einem Behandlungsjahr entspricht dies 365 Behandlungstagen (Boehringer Ingelheim 2019).

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Zentiva)

Erlotinib wird kontinuierlich über 365 Tage pro Jahr verabreicht. Über einen Zeitraum von einem Behandlungsjahr entspricht dies 365 Behandlungstagen (Zentiva 2021).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab*Docetaxel (Docetaxel axios)*

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Ramucirumab (Cyramza®)

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel wird einmal pro 21-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Eli Lilly 2019).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Siehe Teilpopulation A

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	365	960 mg	350.400 mg 2.920 FTA à 120 mg
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	152 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 100 mg 17,4 DSF à 50 mg 17,4 DSF à 10 mg
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		34,8	47,5 mg bis 57 mg	1.740 mg 34,8 DSF à 50 mg bis 2.088 mg 34,8 DSF à 50 mg 34,8 DSF à 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg bis 190 mg	2.610 mg 17,4 DSF à 100 mg 17,4 DSF à 50 mg bis 3.480 mg 34,8 DSF à 100 mg
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)		34,8	2.375 mg	83.520 mg 69,6 DSF à 1.000 mg 69,6 DSF à 200 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Docetaxel				
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg	2.610 mg 17,4 DSF à 100 mg 17,4 DSF à 50 mg
Docetaxel (Docetaxel axios)		17,4	142,5 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel				
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®, Cisplatin Accord)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	152 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 100 mg 17,4 DSF à 50 mg 17,4 DSF à 10 mg
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		17,4	332,5 mg	6.090 mg 17,4 DSF à 150 mg 34,8 DSF à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed				
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®, Cisplatin Accord)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg	2.610 mg 17,4 DSF à 100 mg 17,4 DSF à 50 mg
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		17,4	950 mg	17.400 mg 34,8 DSF à 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	<i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	34,8	47,5 mg bis 57 mg	1.740 mg 34,8 DSF à 50 mg bis 2.088 mg 34,8 DSF à 50 mg 34,8 DSF à 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg
Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)		34,8	2.375 mg	83.520 mg 69,6 DSF à 1.000 mg 69,6 DSF à 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Docetaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg
Docetaxel (Docetaxel axios)		17,4	142,5 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		17,4	332,5 mg	6.090 mg 17,4 DSF à 150 mg 34,8 DSF à 100 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)		17,4	950 mg	17.400 mg 34,8 DSF à 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	16.530 mg 34,8 DSF à 450 mg 17,4 DSF à 50 mg
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)		52,2	190 mg	10.440 mg 104,4 DSF à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Gemcitabin				
Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	39	1.900 mg	78.000 mg 78 DSF à 1.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin				
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie	52,1	47,5 mg bis 57 mg	2.605 mg 52,1 DSF à 50 mg bis 3.126 mg 52,1 DSF à 50 mg 52,1 DSF à 10 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	eine Progression festgestellt wurde			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel^a				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 160 mg
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed				
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	950 mg	17.400 mg 34,8 DSF à 500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	26,1	240 mg	6.264 mg 52,2 DSF à 100 mg 26,1 DSF à 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pembrolizumab				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4 oder 8,7	200 mg oder 400 mg	3.480 mg 34,8 DSF à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Atezolizumab				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	1.200 mg	20.880 mg 17,4 DSF à 1.200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie	17,4	142,5 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 160 mg
Nintedanib (Vargatef®)		348	200 mg (2 x täglich)	139.200 mg 1.392 WKA à 100 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	eine Progression festgestellt wurde			
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Afatinib				
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	365	40 mg	14.600 mg 365 FTA à 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed				
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Erlotinib				
Erlotinib (Erlotinib Zentiva)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	365	150 mg	54.750 mg 365 FTA à 150 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab				
Docetaxel (Docetaxel axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg	2.784 mg 17,4 DSF à 160 mg
Ramucirumab (Cyramza®)		17,4	770 mg	13.920 mg 17,4 DSF à 500 mg 52,2 DSF à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib				
Docetaxel (Docetaxel axios)	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		
Nintedanib (Vargatef®)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin				
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie	Siehe Teilpopulation A		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	eine Progression festgestellt wurde			
<p>a: Für die Teilpopulation A legte der G-BA Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder mit nab-Paclitaxel sowie die Monotherapien Gemcitabin und Vinorelbin als ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017, ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres Körpergewicht von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere Körperoberfläche von 1,9 m² (Destatis 2017; Du Bois 1989).</p> <p>DSF: Durchstechflasche / Durchstechflaschen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FTA: Filmtablette; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; TPS: Tumor Proportion Score; WKA: Weichkapseln; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Destatis 2017; Du Bois 1989; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Hexal 2020; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs nach KG und KOF wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017 ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres KG von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere KOF von 1,9 m² (Destatis 2017; Du Bois 1989).

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Fachinformation für Sotorasib empfiehlt eine tägliche Gabe von 960 mg an 365 Behandlungstagen (Amgen 2022).

Die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Packung für die Gabe von 960 mg enthält 240 Filmtabletten mit 120 mg Sotorasib. Insgesamt werden pro Jahr 2.920 Filmtabletten mit

jeweils 120 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 350.400 mg (365 x 960 mg = 350.400 mg) Sotorasib.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation A

Kombinationstherapien mit Cisplatin

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) in Kombination mit Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Die Fachinformation für Cisplatin empfiehlt für eine Kombinationschemotherapie eine Dosis von 80 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (Accord 2020b; Hexal 2020). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 152 mg Cisplatin an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 152 mg einem Verbrauch von einer Durchstechflasche (DSF) mit 100 mg, einer DSF mit 50 mg und einer DSF mit 10 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 100 mg, 50 mg und 10 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg Cisplatin ((17,4 x 100 mg) + (17,4 x 50 mg) + (17,4 x 10 mg) = 2.784 mg).

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Fachinformation für Vinorelbin empfiehlt für die Kombination mit Cisplatin eine Dosis von 25 mg bis 30 mg/m² KOF an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020b). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 47,5 mg bis 57 mg Vinorelbin an 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 47,5 mg Vinorelbin einem Verbrauch von einer DSF mit 50 mg und für die Gabe von 57 mg einem Verbrauch von je einer DSF mit 50 mg und 10 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 50 mg bis hin zu 34,8 DSF mit jeweils 50 mg und 10 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 1.740 mg bis 2.088 mg (34,8 x 50 mg = 1.740 mg bis (34,8 x 50 mg) + (34,8 mg x 10 mg) = 2.088 mg) Vinorelbin.

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) in Kombination mit Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Entsprechend der Fachinformation des Kombinationspartners Gemcitabin beträgt die Einzeldosis von Cisplatin 75 mg bis 100 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (Accord 2020b; Accord 2020a; Bendalis 2019; Hexal 2020). Für einen erwachsenen Patienten mit einer

durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg bis 190 mg Cisplatin an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Cisplatin einem Verbrauch von einer DSF mit 100 mg und einer DSF mit 50 mg. Für die Gabe von 190 mg entspricht der Verbrauch zwei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 100 mg und 50 mg sowie bis 34,8 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.610 mg bis 3.480 mg Cisplatin $((17,4 \times 100 \text{ mg}) + (17,4 \times 50 \text{ mg}) = 2.610 \text{ mg}$ bis $34,8 \times 100 \text{ mg} = 3.480 \text{ mg}$).

Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)

Die Fachinformation für Gemcitabin empfiehlt für die Kombination mit Cisplatin eine Dosis von 1.250 mg/m^2 KOF an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus (AqVida 2018; Bendalis 2019). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 2.375 mg Gemcitabin an 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 2.375 mg Gemcitabin einem Verbrauch von zwei DSF mit 1.000 mg und zwei DSF mit 200 mg. Insgesamt werden pro Jahr 69,6 DSF mit jeweils 1.000 mg und 69,6 DSF mit jeweils 200 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 83.520 mg $((69,6 \times 1.000 \text{ mg}) + (69,6 \times 200 \text{ mg}) = 83.520 \text{ mg}$) Gemcitabin.

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) in Kombination mit Docetaxel (Docetaxel axios)

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt abweichend von der Fachinformation für Cisplatin für die Kombination von Cisplatin mit Docetaxel eine Dosis von 75 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus für Cisplatin (Accord 2020b; AxioNovo 2020a; Hexal 2020). Für einen erwachsenen Patienten (KOF von $1,9 \text{ m}^2$) ergibt sich ein Verbrauch von 142,5 mg Cisplatin an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Cisplatin einem Verbrauch von einer DSF mit 100 mg und einer DSF mit 50 mg. Insgesamt werden pro Jahr jeweils 17,4 DSF mit jeweils 100 mg und 50 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.610 mg Cisplatin $((17,4 \times 100 \text{ mg}) + (17,4 \times 50 \text{ mg}) = 2.610 \text{ mg})$.

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt für die Kombination mit Cisplatin eine Dosis von 75 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020a). Für einen erwachsenen Patienten (KOF $1,9 \text{ m}^2$) ergibt sich ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 160 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg ($17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg}$) Docetaxel.

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) in Kombination mit Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Siehe Kombination mit Vinorelbin.

Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

Die Fachinformation für Paclitaxel empfiehlt für die Kombination mit Cisplatin eine Dosis von 175 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus (Tillomed 2019). Für einen erwachsenen Patienten (KOF $1,9 \text{ m}^2$) ergibt sich ein Verbrauch von 332,5 mg Paclitaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht einem Verbrauch von einer DSF mit 150 mg und zwei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 150 mg und 34,8 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 6.090 mg ($(17,4 \times 150 \text{ mg}) + (34,8 \times 100 \text{ mg}) = 6.090 \text{ mg}$) Paclitaxel.

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) in Kombination mit Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)

Siehe Kombination mit Docetaxel.

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Die Fachinformation für Pemetrexed empfiehlt für die Kombination mit Cisplatin eine Dosis von 500 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus (Seacross 2021). Für einen erwachsenen Patienten (KOF von $1,9 \text{ m}^2$) ergibt sich ein Verbrauch von 950 mg Pemetrexed an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht einem Verbrauch von zwei DSF mit 500 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 500 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 17.400 mg ($34,8 \times 500 \text{ mg} = 17.400 \text{ mg}$) Pemetrexed.

Kombinationstherapien mit Carboplatin

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen von Carboplatin bzw. den Kombinationspartnern enthalten. Für die Kombinationspartner wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die

Nutzenbewertung von Ramucirumab die gleiche Dosierung wie für eine Kombination mit Cisplatin angenommen (G-BA 2020).

Die Arzneimittelrichtlinie und die Fachinformation für Carboplatin empfiehlt eine Dosis von 500 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (Fresenius Kabi 2020a; G-BA 2021). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg Carboplatin an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht einem Verbrauch von zwei DSF mit 450 mg und einer DSF mit 50 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 450 mg und 17,4 DSF mit jeweils 50 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 16.530 mg ((34,8 x 450 mg) + (17,4 x 50 mg) = 16.530 mg) Carboplatin.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Fachinformation für Vinorelbin empfiehlt für die Kombinationstherapie eine Dosis von 25 mg bis 30 mg/m² KOF an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020b). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich ein Verbrauch von 47,5 mg bis 57 mg Vinorelbin an 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 47,5 mg einem Verbrauch von einer DSF mit 50 mg. Für die Gabe von bis zu 57 mg entspricht der Verbrauch je einer DSF mit 50 mg und 10 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 50 mg bis hin zu 34,8 DSF mit jeweils 50 mg und 10 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 1.740 mg bis 2.088 mg ((34,8 x 50 mg = 1.740 mg) bis (34,8 x 50 mg) + (34,8 x 10 mg) = 2.088 mg) Vinorelbin.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit Gemcitabin (Bendacitabin, Gemcitabin AqVida)

Die Fachinformation für Gemcitabin empfiehlt für die Kombinationstherapie eine Dosis von 1.250 mg/m² KOF an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus (AqVida 2018; Bendalis 2019). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 2.375 mg Gemcitabin an 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht einem Verbrauch von zwei DSF mit 1.000 mg und zwei DSF mit 200 mg Gemcitabin. Insgesamt werden pro Jahr 69,6 DSF mit jeweils 1.000 mg und 69,6 DSF mit jeweils 200 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 83.520 mg ((69,6 x 1.000 mg) + (69,6 x 200 mg) = 83.520 mg) Gemcitabin.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt für die Kombinationstherapie eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020a). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 160 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg ($17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg}$) Docetaxel.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

Die Fachinformation für Paclitaxel empfiehlt für die Kombinationstherapie eine Dosis von 175 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus (Fresenius Kabi 2020b). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 332,5 mg Paclitaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Für die Gabe von 332,5 mg Paclitaxel entspricht dies einem Verbrauch von einer DSF mit 150 mg und zwei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 150 mg und 34,8 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 6.090 mg ($(17,4 \times 150 \text{ mg}) + (34,8 \times 100 \text{ mg}) = 6.090 \text{ mg}$) Paclitaxel.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Die Fachinformation für Pemetrexed empfiehlt für Pemetrexed eine Dosis von 500 mg/m^2 KOF pro 21-Tage-Zyklus (Seacross 2021). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg Pemetrexed an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 950 mg Pemetrexed einem Verbrauch von zwei DSF mit 500 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 500 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 17.400 mg ($34,8 \times 500 \text{ mg} = 17.400 \text{ mg}$) Pemetrexed.

Carboplatin (Carboplatin Kabi) in Kombination mit nab-Paclitaxel (Abraxane®)

Die Fachinformation für nab-Paclitaxel empfiehlt für die Kombinationstherapie eine Dosis von 100 mg/m^2 KOF an drei Tagen eines 21-Tage Zyklus (Celgene 2020). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 190 mg nab-Paclitaxel an 52,2 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 190 mg nab-Paclitaxel einem Verbrauch von zwei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 104,4 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 10.440 mg ($104,4 \times 100 \text{ mg} = 10.440 \text{ mg}$) nab-Paclitaxel.

Monotherapien

Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)

Die Fachinformation für Gemcitabin empfiehlt für die Monotherapie eine Dosis von 1.000 mg/m^2 KOF an drei Tagen eines 28-Tage-Zyklus (Accord 2020a). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 1.900 mg Gemcitabin an 39 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 1.900 mg einem Verbrauch von zwei DSF mit 1.000 mg. Insgesamt werden pro Jahr 78 DSF mit jeweils 1.000 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 78.000 mg ($78 \times 1.000 \text{ mg} = 78.000 \text{ mg}$) Gemcitabin.

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Fachinformation für Vinorelbin empfiehlt für die Monotherapie eine wöchentliche Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF (AxioNovo 2020b). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 47,5 mg bis 57 mg Vinorelbin an 52,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 47,5 mg einem Verbrauch von einer DSF mit 50 mg und für die Gabe von 57 mg jeweils einer DSF mit 50 mg und 10 mg. Insgesamt werden pro Jahr 52,1 DSF mit jeweils 50 mg bis 52,1 DSF mit jeweils 50 mg und 52,1 DSF mit jeweils 10 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.605 mg bis 3.126 mg ($52,1 \times 50 \text{ mg} = 2.605 \text{ mg}$ bis $(52,1 \times 50 \text{ mg}) + (52,1 \times 10 \text{ mg}) = 3.126 \text{ mg}$) Vinorelbin.

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt für die Monotherapie eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020a). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 160 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg ($17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg}$) Docetaxel.

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Die Fachinformation für Pemetrexed empfiehlt eine Dosis von 500 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (Seacross 2021). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg Pemetrexed an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 950 mg Pemetrexed einem Verbrauch von zwei DSF mit 500 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 500 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 17.400 mg ($34,8 \times 500 \text{ mg} = 17.400 \text{ mg}$) Pemetrexed.

Nivolumab (Opdivo®)

Die Fachinformation für Nivolumab empfiehlt eine Dosis von 240 mg pro 14-Tage-Zyklus (BMS 2020).

Dies entspricht für die Gabe von 240 mg Nivolumab einem Verbrauch von zwei DSF mit 100 mg und einer DSF mit 40 mg. Insgesamt werden pro Jahr 52,2 DSF mit jeweils 100 mg und 26,1 DSF mit jeweils 40 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 6.264 mg $((52,2 \times 100 \text{ mg}) + (26,1 \times 40 \text{ mg}) = 6.264 \text{ mg})$ Nivolumab.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Fachinformation für Pembrolizumab empfiehlt eine Dosis von entweder 200 mg pro 21-Tage-Zyklus oder 400 mg pro 42-Tage-Zyklus (MSD 2020).

Dies entspricht für die Gabe von 200 mg bis 400 mg Pembrolizumab einem Verbrauch von zwei bis vier DSF mit jeweils 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 34,8 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 3.480 mg $(34,8 \times 100 \text{ mg} = 3.480 \text{ mg})$ Pembrolizumab.

Atezolizumab (Tecentriq®)

Die Fachinformationen für Atezolizumab empfiehlt eine Dosis von 1.200 mg pro 21-Tage-Zyklus (Roche 2020).

Dies entspricht für die Gabe von 1.200 mg Atezolizumab einem Verbrauch von einer DSF mit 1.200 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 1.200 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 20.880 mg $(17,4 \times 1.200 \text{ mg} = 20.880 \text{ mg})$ Atezolizumab.

Kombinationstherapie***Docetaxel (Docetaxel axios) in Kombination mit Nintedanib (Vargatef®)*****Docetaxel (Docetaxel axios)**

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020a). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 160 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg $(17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg})$ Docetaxel.

Nintedanib (Vargatef®)

Die Fachinformation für Nintedanib empfiehlt eine Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus (Boehringer Ingelheim 2020). Dies ergibt eine Dosis von 400 mg an 348 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 400 mg Nintedanib einem Verbrauch von vier Weichkapseln mit 100 mg Nintedanib. Insgesamt werden pro Jahr 1.392 Weichkapseln verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 139.200 mg ($348 \times 2 \times 200 \text{ mg} = 139.200 \text{ mg}$) Nintedanib.

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif®)

Die Fachinformation für Afatinib empfiehlt eine Dosis von 40 mg pro Tag (Boehringer Ingelheim 2019).

Dies entspricht für die Gabe von 40 mg Afatinib einem Verbrauch von einer Tablette mit 40 mg Afatinib. Insgesamt werden pro Jahr 365 Filmtabletten mit jeweils 40 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 14.600 mg ($365 \times 40 \text{ mg} = 14.600 \text{ mg}$) Afatinib.

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Zentiva)

Die Fachinformation für Erlotinib empfiehlt eine Dosis von 150 mg pro Tag (Zentiva 2021).

Dies entspricht für die Gabe von 150 mg Erlotinib einem Verbrauch von einer Filmtablette mit 150 mg Erlotinib. Insgesamt werden pro Jahr 365 Filmtabletten mit jeweils 150 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 54.750 mg ($365 \times 150 \text{ mg} = 54.750 \text{ mg}$) Erlotinib.

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Kombinationstherapien

Docetaxel (Docetaxel axios) in Kombination mit Nintedanib (Vargatef®)

Siehe Teilpopulation B

Docetaxel (Docetaxel axios) in Kombination mit Ramucirumab (Cyramza®)

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt eine Dosis von $75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ pro 21-Tage-Zyklus (AxioNovo 2020a). Für einen erwachsenen Patienten mit einer durchschnittlichen KOF von $1,9 \text{ m}^2$ ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 160 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 2.784 mg ($17,4 \times 160 \text{ mg} = 2.784 \text{ mg}$) Docetaxel.

Ramucirumab (Cyramza®)

Die Fachinformation für Ramucirumab empfiehlt eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus (Eli Lilly 2019). Für einen erwachsenen Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 770 mg an 17,4 Tagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 770 mg Ramucirumab einem Verbrauch von einer DSF mit 500 mg und drei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 17,4 DSF mit jeweils 500 mg und 52,2 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht. Mit Verwurf resultiert dies in einem Jahresverbrauch von 13.920 mg $((17,4 \times 500 \text{ mg}) + (52,2 \times 100 \text{ mg}) = 13.920 \text{ mg})$ Ramucirumab.

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Siehe Teilpopulation A

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib		
Sotorasib (LUMYKRAS®)	120 mg Filmtabletten, N2 (240 Stück) PZN: 17562794	10.547,41 [1,77 ^a ; 599,07 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie			
Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®)	100 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 00370955	76,31	71,44 [1,77 ^a ; 3,10 ^e]
	50 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 03736227	47,46	41,08 [1,77 ^a ; 1,73 ^c ; 2,88 ^d]
	10 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 00368668	17,26	15,19 [1,77 ^a ; 0,30 ^c]
Carboplatin (Carboplatin Kabi)	450 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 00877393	227,97	215,91 [1,77 ^a ; 10,29 ^c]
	50 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 00877370	34,38	31,50 [1,77 ^a ; 1,11 ^c]
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	50 mg Infusionslösungs- konzentrat, N2 (10 Stück) PZN: 10837615	1.424,29	1.355,45 [1,77 ^a ; 67,07 ^c]
	10 mg Infusionslösungs- konzentrat, N2 (10 Stück) PZN: 10837590	293,74	278,55 [1,77 ^a ; 13,42 ^c]
Gemcitabin (Gemcitabin AqVida, Bendacitabin)	1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- lösung, N1 (1 Stück) PZN: 16758495	102,08	89,69 [1,77 ^a ; 4,32 ^c ; 6,30 ^d]
	200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, N1 (1 Stück) PZN: 15193447	28,57	25,97 [1,77 ^a ; 0,83 ^c]
Docetaxel ^e (Docetaxel axios)	160 mg Infusionslösungs- konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11524054	1.397,36	1.220,15 [1,77 ^a ; 65,79 ^c ; 109,65 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)	150 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 07752275	450,59	427,96 [1,77 ^a ; 20,86 ^c]
	100 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 05497502	303,80	288,14 [1,77 ^a ; 13,89 ^c]
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates, N1 (1 Stück) PZN: 16836485	279,25	264,75 [1,77 ^a ; 12,73 ^c]
Nab-Paclitaxel (Abraxane [®])	100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension, N1 (1 Stück) PZN: 00672656	429,09	374,41 [1,77 ^a ; 19,84 ^b ; 33,07 ^d]
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Docetaxel (Docetaxel axios)	Siehe Teilpopulation A		
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs-konzentrates, N1 (1 Stück) PZN: 16836485	279,25	264,75 [1,77 ^a ; 12,73 ^c]
Nivolumab (Opdivo [®])	100 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11024618	1.344,24	1.268,66 [1,77 ^a ; 73,81 ^c]
	40 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11024601	544,32	513,02 [1,77 ^a ; 29,53 ^b]
Pembrolizumab (Keytruda [®])	100 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 10749897	3.037,06	2.865,12 [1,77 ^a ; 170,17 ^b]
Atezolizumab (Tecentriq [®])	1.200 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11306050	4.128,95	3.894,65 [1,77 ^a ; 232,53 ^b]
Nintedanib (Vargatef [®])	100 mg Weichkapseln, N3 (120 Stück) PZN: 14323391	2.761,03	2.759,26 [1,77 ^a ; 0,00]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Afatinib (Giotrif®)	40 mg Filmtabletten, N1 (28 Stück) PZN: 02484367	2.514,99	2.372,87 [1,77 ^a ; 140,35 ^b]
Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)	Siehe Teilpopulation B		
Erlotinib (Erlotinib Zentiva)	150 mg Filmtabletten, N1 (30 Stück) PZN: 16163968	751,93	715,00 [1,77 ^a ; 35,16 ^c]
Docetaxel (Docetaxel axios)	Siehe Teilpopulation A		
Ramucirumab (Cyramza®)	500 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 10852299	2.141,07	2.020,30 [1,77 ^a ; 119,00 ^b]
	100 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 10852282	440,91	415,34 [1,77 ^a ; 23,80 ^b]
Nintedanib (Vargatef®)	Siehe Teilpopulation B		
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	Siehe Teilpopulation A		
a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €			
b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Arzneimittel.			
c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel.			
d: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel.			
e: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.			
Am 15. Dezember 2021 wurde der Apothekenzuschlag für verschreibungspflichtige Fertigarzneimitteln um +0,20 € pro Packung erhöht. Der neue Apothekenzuschlag wurde für die Berechnung der Kosten von Sotorasib angesetzt.			
AMG: Arzneimittelgesetz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			
Quelle: Lauer-Fischer 2021, Stand 01.12.2021			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenverkaufspreise für die ZVTs wurden der Lauer-Taxe entnommen und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 19 % (Lauer-Fischer 2021). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) wurden gemäß §§ 130 und 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

Es wurden für alle Arzneimittel ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € abgezogen.

Für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V) wurde ein Rabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen. Bei nicht festbetragsgebundenen Arzneimitteln (§ 130a Abs. 1 SGB V) wurde ein Rabatt von 6 % bzw. für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel (§ 130a Abs. 3b SGB V) ein Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis verrechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS® 120 mg)

Sotorasib ist als Filmtablette in einer Wirkstärke von 120 mg in der Packungsgröße N2 (240 Filmtabletten) erhältlich (Amgen 2022). Nach Abzug des Apothekenabschlags und des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

120 mg (Filmtablette, N2): 10.547,41 € - 1,77 € - 599,07 € = 9.946,57 €

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation A

Kombinationstherapien mit Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) oder Carboplatin (Carboplatin Kabi)

Cisplatin (Cisplatin NeoCorp® 50 mg und Cisplatin Accord 10 mg und 100 mg)

Cisplatin ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 10 mg, 50 mg und 100 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Accord 2020b; Hexal 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 76,31 € - 1,77 € - 3,10 € = 71,44 €

50 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 47,46 € - 1,77 € - 1,73 € - 2,88 € = 41,08 €

10 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 17,26 € - 1,77 € - 0,30 € = 15,19 €

Carboplatin (Carboplatin Kabi 450 mg und 50 mg)

Carboplatin ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 450 mg und 50 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Fresenius Kabi 2020a). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

450 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $227,97 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 10,29 \text{ €} = 215,91 \text{ €}$

50 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $34,38 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 1,11 \text{ €} = 31,50 \text{ €}$

Kombinationspartner Vinorelbin (Vinorelbin axios 50 mg und 10 mg)

Vinorelbin ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 50 mg und 10 mg in der Packungsgröße N2 (zehn DSF) erhältlich (AxioNovo 2020b). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

50 mg (Infusionslösungskonzentrat, N2): $1.424,29 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 67,07 \text{ €} = 1.355,45 \text{ €}$

10 mg (Infusionslösungskonzentrat, N2): $293,74 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 13,42 \text{ €} = 278,55 \text{ €}$

Kombinationspartner Gemcitabin (Gemcitabin AqVida 1.000 mg und Bendacitabin 200 mg)

Gemcitabin ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer Wirkstärke von 1.000 mg und 200 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (AqVida 2018; Bendalis 2019). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

1.000 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $102,08 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 4,32 \text{ €} - 6,30 \text{ €} = 89,69 \text{ €}$

200 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $28,57 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 0,83 \text{ €} = 25,97 \text{ €}$

Kombinationspartner Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)

Docetaxel ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 160 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (AxioNovo 2020a). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

160 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1):
 $1.397,36 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 65,79 \text{ €} - 109,65 \text{ €} = 1.220,15 \text{ €}$

Kombinationspartner Paclitaxel (Paclitaxel Kabi 150 mg und 100 mg)

Paclitaxel ist als Infusionslösungskonzentrat in der Wirkstärke von 150 mg und 100 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Fresenius Kabi 2020b). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

150 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $450,59 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 20,86 \text{ €} = 427,96 \text{ €}$

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $303,80 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 13,89 \text{ €} = 288,14 \text{ €}$

Kombinationspartner Pemetrexed (Pemetrexed Seacross 500 mg)

Pemetrexed ist als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates in der Wirkstärke von 500 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Seacross 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

500 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $279,25 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 12,73 \text{ €} = 264,75 \text{ €}$

Kombinationspartner nab-Paclitaxel (Abraxane® 100 mg)

Nab-Paclitaxel ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension in der Wirkstärke von 100 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Celgene 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $429,09 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 19,84 \text{ €} - 33,07 \text{ €} = 374,41 \text{ €}$

Monotherapien*Gemcitabin (Gemcitabin AqVida 1.000 mg)*

Gemcitabin ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 1.000 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (AqVida 2018). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

1.000 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $102,08 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 4,32 \text{ €} - 6,30 \text{ €} = 89,69 \text{ €}$

Vinorelbin (Vinorelbin axios 50 mg und 10 mg)

Siehe Kombinationspartner Vinorelbin

Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)

Siehe Kombinationspartner Docetaxel

Teilpopulation B***Monotherapien****Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)*

Siehe Teilpopulation A

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross 500 mg)

Siehe Teilpopulation A

Nivolumab (Opdivo® 100 mg und 40 mg)

Nivolumab ist als Infusionslösungskonzentrat in den Wirkstärken 100 mg und 40 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (BMS 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $1.344,24 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 73,81 \text{ €} = 1.268,66 \text{ €}$

40 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $544,32 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 29,53 \text{ €} = 513,02 \text{ €}$

Pembrolizumab (Keytruda® 100 mg)

Pembrolizumab ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 100 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (MSD 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $3.037,06 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 170,17 \text{ €} = 2.865,12 \text{ €}$

Atezolizumab (Tecentriq® 1.200 mg)

Atezolizumab ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 1.200 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Roche 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

1.200 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $4.128,95 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 232,53 \text{ €} = 3.894,65 \text{ €}$

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)

Siehe Teilpopulation A

Nintedanib (Vargatef® 100 mg)

Nintedanib ist als Weichkapsel mit einer Wirkstärke von 100 mg in der Packungsgröße N3 (120 Weichkapseln) verfügbar (Boehringer Ingelheim 2020). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Weichkapsel, N3): $2.761,03 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 2.759,26 \text{ €}$

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif® 40 mg)

Afatinib ist als Filmtablette mit einer Wirkstärke von 40 mg in der Packungsgröße N1 (28 Filmtabletten) verfügbar (Boehringer Ingelheim 2019). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

40 mg (Filmtablette, N1): $2.514,99 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 140,35 \text{ €} = 2.372,87 \text{ €}$

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross 500 mg)

Siehe Teilpopulation A

Erlotinib (Erlotinib Zentiva 150 mg)

Erlotinib ist als Filmtablette mit einer Wirkstärke von 150 mg in der Packungsgröße N1 (30 Filmtabletten) verfügbar (Zentiva 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

150 mg (Filmtablette, N1): $751,93 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 35,16 \text{ €} = 715,00 \text{ €}$

Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)

Siehe Teilpopulation A

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab

Docetaxel (Docetaxel axios 160 mg)

Siehe Teilpopulation A

Ramucirumab (Cyramza® 500 mg und 100 mg)

Ramucirumab ist als Infusionslösungskonzentrat in den Wirkstärken 500 mg und 100 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich (Eli Lilly 2019). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

500 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 2.141,07 € - 1,77 € - 119,00 € = 2.020,30 €

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 440,91 € - 1,77 € - 23,80 € = 415,34 €

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios 50 mg und 10 mg)

Siehe Teilpopulation A

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe

Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Für einen besseren Überblick werden die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nachfolgend auf drei Tabellen aufgeteilt. Tabelle 3-20 enthält Informationen zur Prä- und Postmedikation, Tabelle 3-21 alle weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (ohne Prä- / Postmedikation) und Tabelle 3-22 sonstige GKV Leistungen.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Prä- / Postmedikation) bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a				
Cisplatin in Kombination mit ...	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro Zyklus	17,4
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	1 x pro Zyklus	17,4
Carboplatin in Kombination mit...		Keine Prä- / Postmedikation notwendig		
... Vinorelbin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig		
... Gemcitabin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
... Docetaxel		Keine Prä- / Postmedikation notwendig		
... Paclitaxel		Dexamethason 20 mg 2mal täglich, oral	1 x pro Zyklus	17,4
		Dimetinden 7,7 mg (1 mg/10 kg KG), i.v.	1 x pro Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
...Pemetrexed		Cimetidin 300 mg, i.v.	1 x pro Zyklus	17,4
		Dexamethason 4 mg 2mal täglich, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	1 x in der Woche vor der ersten Pemetrexed- Dosis und nach jedem dritten Behandlungs- zyklus (vor Zyklus 1 sowie nach Zyklus 3, 6, 9, 12 und 15)	5,8
		Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 µg) täglich, oral	1 x täglich	365
		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
...nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Gemcitabin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Vinorelbin		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	1 x pro Zyklus	17,4
Monotherapie Docetaxel		Keine Prä- / Postmedikation notwendig		
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Monotherapie 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		
Monotherapie Pemetrexed		Dexamethason 4 mg 2mal täglich, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	1 x in der Woche vor der ersten Pemetrexed- Dosis und nach jedem dritten	5,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			Behandlungszyklus (vor Zyklus 1 sowie jeweils nach Zyklus 3, 6, 9, 12 und 15)	
		Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 µg) täglich, oral	1 x täglich	365
Monotherapie Nivolumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Pembrolizumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Atezolizumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Monotherapie Afatinib		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Erlotinib		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation A		
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.		
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Vinorelbin		Siehe Teilpopulation A		
	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Gebro 2018; Hexal 2020; MSD 2020; Ratiopharm 2013; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>				

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (ohne Prä / Postmedikation) bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Gezielte Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation, einer Deletion oder Duplikation in kodierenden oder regulatorischen Sequenzen hier: <i>KRAS</i> G12C-Mutationsnachweis (EBM 19451) ^a	1 x zu Beginn der Therapie	1
		Überwachung und Überprüfung der Leberfunktion: Alkalische Phosphatase (EBM 32068), Bilirubin Gesamt (EBM 32058), AST (GOT; EBM 32069), ALT (GPT; EBM 32070)	1 x pro Monat	12

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^b				
Cisplatin in Kombination mit...	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Ambulante Betreuung 6 h (EBM 01512)	1 x pro Zyklus (Betreuung, Medikation, Prä- und Post-Hydrierung)	17,4
Carboplatin in Kombination mit...		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
... Vinorelbin		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	2 x pro Zyklus	34,8
... Gemcitabin		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	2 x pro Zyklus	34,8
... Docetaxel		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
... Paclitaxel		Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM 01510)	1 x pro Zyklus	17,4
... Pemetrexed		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
... nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	3 x pro Zyklus	52,2
Monotherapie Gemcitabin		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	3 x pro Zyklus	39
Monotherapie Vinorelbin		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x wöchentlich	52,1
Monotherapie Docetaxel	Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4	
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Monotherapie Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei	Siehe Teilpopulation A		
Monotherapie Pemetrexed		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Monotherapie Nivolumab	denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	26,1
Monotherapie Pembrolizumab		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4 oder 8,7
Monotherapie Atezolizumab		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig		
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Erlotinib		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation A		
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Vinorelbin		Siehe Teilpopulation A		
<p>a: Der Mutationsnachweis für Sotorasib kann sowohl über die EBM-Ziffer 19451 als auch über die EBM-Ziffern 19421,19424 oder 19453 abgerechnet werden. Die Berechnung basiert auf der EBM-Ziffer 19451.</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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; h: Stunden; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mAb: monoklonaler Antikörper; mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell</p>				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				
Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Hexal 2020; KBV 2021; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021				

Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a				
Cisplatin in Kombination mit...	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
Carboplatin in Kombination mit...		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
... Vinorelbin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	2 x pro Zyklus	34,8

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
...Gemcitabin	Progression festgestellt wurde	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	2 x pro Zyklus	34,8
...Docetaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x Zyklus	17,4
...Paclitaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
...Pemetrexed		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
...nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	3 x pro Zyklus	52,2
Monotherapie Gemcitabin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	3 x pro Zyklus	39
Monotherapie Vinorelbin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x wöchentlich	52,1
Monotherapie Docetaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Monotherapie 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		
Monotherapie Pemetrexed		Herstellung einer parenteralen, Zytostatika haltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
Monotherapie Nivolumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	26,1
Monotherapie Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4 oder 8,7
Monotherapie Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Herstellung einer parenteralen, Zytostatika haltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
		Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig		
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Erlotinib		Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation A		
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1 x pro Zyklus	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Vinorelbin		Siehe Teilpopulation A		
<p>a: Für die Teilpopulation A lege der G-BA Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder mit nab-Paclitaxel sowie die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>b: Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; 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; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; GKV-SV 2021; Hexal 2020; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation von Sotorasib sowie die Fachinformationen der ZVTs benennen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die über die üblichen Leistungen einer onkologischen Behandlung, z. B. regelhafte Laborleistungen hinausgehen.

Diese zusätzlichen GKV-Leistungen sind in folgendem aufgeführt:

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Behandlung mit Sotorasib ist mit einem einmaligen Nachweis für die *KRAS G12C*-Mutation sowie der regelmäßigen Beurteilung und Überwachung von Leberenzymen und Bilirubin verbunden. Die erste Leistung erfolgt einmalig, während die zweite Leistung regelmäßig, d. h. einmal pro Monat oder häufiger (je nach klinischer Indikation) erfolgt (Amgen 2022). Für die weitere Berechnung wird die monatliche Überprüfung angenommen, die Leistung erfolgt damit zwölfmal pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation A

Kombinationstherapien mit Cisplatin (Cisplatin Accord, Cisplatin NeoCorp®) oder Carboplatin (Carboplatin Kabi)

Cisplatin (Cisplatin Accord und Cisplatin NeoCorp®)

Über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Für diesen Zweck ist entweder eine Natriumchloridlösung 0,9 % oder eine Mischung aus einer Natriumchloridlösung 0,9 % und einer Glucoselösung 5 % im Verhältnis von 1:1 intravenös anzuwenden. Insgesamt muss eine Hydrierung mit drei bis 4,4 Liter Flüssigkeit (Natriumchlorid 0,9 %) erfolgen. Verbunden hiermit ist eine ambulante Betreuung von sechs Stunden und mehr. Die Leistungen erfolgen 17,4 mal pro Jahr.

Eine forcierte Diurese ist erforderlich, wenn die angewendete Cisplatindosis bei über 60 mg/m² KOF liegt. Dazu werden 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) i.v. angewendet. Die Leistungen erfolgen 17,4 mal pro Jahr.

Zusätzlich bedarf Cisplatin der Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion. Diese Leistung erfolgt einmal im Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Accord 2020b; Hexal 2020).

Carboplatin (Carboplatin Kabi)

Die Behandlung mit Carboplatin bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Fresenius Kabi 2020a).

Kombinationspartner Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Behandlung mit Vinorelbin bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen zweimal pro Zyklus, d. h. 34,8 mal pro Jahr (AxioNovo 2020b).

Kombinationspartner Gemcitabin (Bendacitabin und Gemcitabin AqVida)

Die Behandlung mit Gemcitabin bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen zweimal pro Zyklus, d. h. 34,8 mal pro Jahr. (Accord 2020a; Bendalis 2019).

Kombinationspartner Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d.h.17,4 mal pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Kombinationspartner Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)

Die Behandlung mit Paclitaxel bedarf einer Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. zweimal täglich 20 mg Dexamethason) und einer 30- bis 60-minütigen Infusion eines H1-Antihistaminikums (z. B. Diphenhydramin oder Chlorpheniramin) (Fresenius Kabi 2020b). Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin oder Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative das H1-Antihistaminikum Dimetinden (Histakut[®]) zur Injektion gewählt. Die Fachinformation für Dimetinden weist zur Prämedikation in Kombination mit einem H2-Antihistaminikum eine Dosierung von 1 ml/ 10 kg KG aus (Gebro 2018). Eine Anwendung von 7,7 mg pro Tag wird angenommen. Des Weiteren bedarf es einer 30- bis 60-minütigen Infusion eines H2-Antihistaminikums (z. B. 300 mg Cimetidin oder 50 mg Ranitidin). Für die weiteren Berechnungen wurde der Wirkstoff Cimetidin exemplarisch gewählt (Fresenius Kabi 2020b; Ratiopharm 2013). Alle drei Prä- oder Postmedikationen erfolgen 17,4 mal pro Jahr.

Die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung und eine ambulante Betreuung von zwei Stunden erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Fresenius Kabi 2020b).

Kombinationspartner Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Die Behandlung mit Pemetrexed ist mit einer Prämedikation von 4 mg Dexamethason (oral) zweimal täglich am Tag 0, 1 und 2 eines 21-Tage-Zyklus verbunden. Diese Gabe von zweimal 4 mg erfolgt insgesamt 52,2 mal pro Jahr. Darüber hinaus erfolgt eine intramuskuläre Injektion von Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis und nach jedem dritten Behandlungszyklus (nach Zyklus 3, 6, 9, 12 und 15). Dies entspricht 5,8 Gaben Vitamin B12 (1.000 µg) pro Jahr. Zusätzlich erfolgt eine therapiebegleitende orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 µg bis 1.000 µg) täglich. Dies entspricht 365 Gaben mit Folsäure pro Jahr.

Des Weiteren ist die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten und die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Seacross 2021).

Kombinationspartner nab-Paclitaxel (Abraxane®)

Die Behandlung mit nab-Paclitaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen dreimal pro Zyklus, d. h. 52,2 mal pro Jahr (Celgene 2020).

Monotherapien*Gemcitabin (Gemcitabin AqVida)*

Die Behandlung mit Gemcitabin bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen dreimal pro Zyklus, d. h. 39 mal pro Jahr (AqVida 2018).

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Behandlung mit Vinorelbin bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal wöchentlich, d. h. 52,1 mal pro Jahr (AxioNovo 2020b).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Die Behandlung mit Pemetrexed ist mit einer Prämedikation von 4 mg Dexamethason (oral) zweimal täglich am Tag 0, 1 und 2 eines 21-Tage-Zyklus verbunden. Diese Gabe von zweimal 4 mg erfolgt insgesamt dreimal pro Zyklus, d. h. 52,2 mal pro Jahr. Darüber hinaus erfolgt eine intramuskuläre Injektion von Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis und nach jedem dritten Behandlungszyklus (nach Zyklus 3, 6, 9, 12 und 15). Dies entspricht 5,8 Gaben Vitamin B12 (1.000 µg) pro Jahr. Zusätzlich erfolgt eine tägliche therapiebegleitende orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 µg bis 1.000 µg). Dies entspricht 365 Gaben mit Folsäure pro Jahr.

Des Weiteren ist die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten und die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Seacross 2021).

Nivolumab (Opdivo®)

Die Behandlung mit Nivolumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 26,1 mal pro Jahr (BMS 2020).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Behandlung mit Pembrolizumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen abhängig vom gewählten Dosierungsschema einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 bis 8,7 mal pro Jahr (MSD 2020).

Atezolizumab (Tecentriq®)

Die Behandlung mit Atezolizumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Roche 2020).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen

Infusionslösung ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Nintedanib (Vargatef®)

Die Behandlung mit Nintedanib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Nintedanib (Boehringer Ingelheim 2020).

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif®)

Die Behandlung mit Afatinib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Afatinib (Boehringer Ingelheim 2019).

Pemetrexed (Pemetrexed Seacross)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Zentiva)

Die Behandlung mit Erlotinib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Erlotinib (Zentiva 2021).

Docetaxel (Docetaxel axios)

Siehe Teilpopulation A

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab

Docetaxel (Docetaxel axios)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (AxioNovo 2020a).

Ramucirumab (Cyramza®)

Die Behandlung mit Ramucirumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr (Eli Lilly 2019).

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Siehe Teilpopulation A

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prä- und Postmedikation	
Dexamethason 4 mg 2 mal täglich, oral	1,44
Dexamethason 20 mg 2 mal täglich, oral	4,33
Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 – 1.000 µg) täglich, oral	0,13 bis 0,26 ^{a,b}
Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	0,67
Cimetidin 300 mg, i.v.	3,81
Dimetinden 7,7 mg, i.v.	5,97
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	1,95
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l/Tag	9,77 bis 15,12
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 50 g, 375 ml	9,11
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Gezielte Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation, einer Deletion oder Duplikation in kodierenden oder regulatorischen Sequenzen (EBM 19451)	23,47
Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	7,45
Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM 01510)	49,28
Ambulante Betreuung 6 h (EBM 01512)	144,51
Überwachung und Überprüfung der Leberfunktion: Alkalische Phosphatase (EBM 32068), Bilirubin Gesamt (EBM 32058), AST (GOT; EBM 32069), ALT (GPT; EBM 32070)	1,00
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00
<p>a: Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg (günstigste Option) der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 bis 800 µg pro Tag.</p> <p>b: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; h: Stunden; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i.v.: intravenös; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral</p>	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Oncogene Homolog; l: Liter; mAb: monoklonaler Antikörper; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter. Quellen: GKV-SV 2021; KBV 2021; Lauer-Fischer 2021; Stand 01.12.2021	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Prä- und Postmedikation

Es wurden für alle Arzneimittel ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € abgezogen.

Für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V) wurde ein Rabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen. Bei nicht festbetragsgebundenen Arzneimitteln (§ 130a Abs. 1 SGB V) wurde ein Rabatt von 6 % bzw. für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel (§ 130a Abs. 3b SGB V) ein Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis verrechnet.

Dexamethason 4 mg oder 20 mg

Gemäß Fachinformation muss für Pemetrexed und Paclitaxel eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen. Diese ist wie folgt (AxioNovo 2020a; Fresenius Kabi 2020b; Seacross 2021):

Pemetrexed: Dexamethason 4 mg zweimal täglich, oral, dreimal pro Zyklus

Paclitaxel: Dexamethason 20 mg zweimal täglich, oral, einmal pro Zyklus

Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten pro Packung (Lauer-Fischer 2021):

4 mg Dexamethason (100 Tabletten, N3, GALEN[®], PZN 00745645):
 79,27 € - 1,77 € - 5,40 € = 72,10 €

20 mg Dexamethason (50 Tabletten, N2, TAD Pharma, PZN 13721936):
 118,61 € - 1,77 € - 8,51 € = 108,33 €.

Da pro Tag zwei Tabletten Dexamethason erforderlich sind, ergeben sich für die GKV folgende Kosten pro Behandlungstag mit Dexamethason:

Pemetrexed: 72,10 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung = 0,72 € je Tablette
 0,72 € x 2 Tabletten pro Tag = 1,44 € pro Tag

Paclitaxel: 108,33 € pro Packung / 50 Tabletten pro Packung = 2,17 € je Tablette
 2,17 € x 2 Tabletten pro Tag = 4,33 € pro Tag

Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure 350 bis 1.000 µg

Laut Fachinformation müssen Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed mindestens fünf Dosen (350 bis 1.000 µg) Folsäure erhalten, anschließend täglich eine orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis (Seacross 2021).

Die Kostenberechnung für Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure erfolgt auf Basis der günstigsten für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Darreichung, einer 400 µg nicht-teilbaren Folsäure-Tablette und bezieht sich auf die Dosisspanne von 400 bis 800 µg pro Tag. Der Apothekenverkaufspreis von Folsäure (Folverlan®) 0,4 mg Tabletten liegt bei 16,21 € (Lauer-Fischer 2021). Nach Abzug der erforderlichen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

0,4 mg Folsäure (100 Tabletten; N3, Folverlan®, PZN 01032982):
16,21 € - 0,81 € - 0,47 € - 0,78 € - 1,13 € = 13,02 €

Da pro Anwendung ein bis zwei Tabletten à 0,4 mg Folsäure erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Folsäure 0,13 € bis 0,26 €:

13,02 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung = 0,13 €

0,13 € x 1 Tablette pro Anwendung = 0,13 € bis 0,13 € x 2 Tabletten pro Anwendung = 0,26 €

Vitamin B12 1.000 µg

Der Wirkstoff Vitamin B12 unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der GKV. Gemäß § 129 Abs. 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelpreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung.

Gemäß Fachinformation müssen mit Pemetrexed behandelte Patienten eine intramuskuläre Vitamin B12 (1.000 µg) Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erhalten (Seacross 2021).

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Vitamin B12 wurde der Festbetrag für eine N2 Packung mit zehn Ampullen à 1.000 µg Vitamin B12 (B12-ASmedic®) herangezogen. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 7,40 € (Lauer-Fischer 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

1.000 µg Vitamin B12 (10 Ampullen, N2, Dyckerhoff Pharma, PZN 01888022):
7,40 € - 0,37 € - 0,32 € = 6,71 €

Da pro Anwendung eine Ampulle à 1.000 µg Vitamin B12 erforderlich ist, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Vitamin B12 0,67 €:

6,71 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung = 0,67 €

H2-Antihistaminikum Cimetidin 300 mg

Gemäß Fachinformation müssen mit Paclitaxel behandelte Patienten eine Prämedikation mit einer 30- bis 60-minütige Infusion von 300 mg Cimetidin oder 50 mg Ranitidin erhalten. Hierfür wurde Cimetidin gewählt (Fresenius Kabi 2020b; Ratiopharm 2013).

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wurde der gesetzliche Verkaufspreis für eine N1 Packung Cimetidin mit zehn Ampullen à 200 mg Cimetidin (H2 Blocker-ratiopharm 200 mg/2 ml) herangezogen. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 21,55 € (Lauer-Fischer 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

200 mg Cimetidin (10 Ampullen, N2, Ratiopharm, PZN 04109633):
21,55 € - 1,77 € - 0,75 € = 19,03 €

Da pro Anwendung zwei Ampullen à 200 mg Cimetidin erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Cimetidin 3,81 €:

19,03 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung = 1,903 €

1,903 € x 2 Ampullen pro Anwendung = 3,81 €

H1-Antihistaminikum Dimetinden 7,7 mg

Gemäß Fachinformation müssen mit Paclitaxel behandelte Patienten eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin oder Chlorpheniramin) erhalten. Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative Dimetinden (Histakut[®]) zur Injektion gewählt (Fresenius Kabi 2020b; Gebro 2018).

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wurde der gesetzliche Verkaufspreis für eine N1 Packung Dimetinden mit 5 Ampullen à 4 mg (Histakut[®] Dimetindenmaleat 1 mg/ml) herangezogen. Der gesetzliche Verkaufspreis des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 18,62 € (Lauer-Fischer 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

4 mg Dimetinden (5 Ampullen, N1, Gebro Pharma, PZN 14039916):
18,62 € - 1,77 € - 0,42 € - 1,50 € = 14,93 €

Da pro Anwendung zwei Ampullen à 4 mg Dimetinden erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Dimetinden 5,97 €:

14,93 € pro Packung / 5 Ampullen pro Packung = 2,986 €

2,986 € x 2 Ampullen pro Anwendung = 5,97 €

Hydrierung mit einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Infusionslösung

Gemäß Fachinformation sind Patienten, die Vinorelbin oder Cisplatin erhalten, ausreichend zu hydrieren. Dies erfolgt durch die Gabe einer Infusion mit einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Infusionslösung (Accord 2020b; AxioNovo 2020b; Hexal 2020). Hierfür sind unterschiedliche Volumina vorgegeben:

Vinorelbin: 250 ml 0,9 % Natriumchloridlösung

Cisplatin: 3 – 4,4 l 0,9 % Natriumchloridlösung

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für eine 0,9 % Natriumchloridlösung wurden die zweckmäßigsten Volumina herangezogen.

Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

250 ml 0,9 % Natriumchloridlösung (10 x 250 ml, DEMO Pharmac, PZN 10275235):
 $21,17 \text{ €} - 1,06 \text{ €} - 0,62 \text{ €} = 19,49 \text{ €}$

3 – 4,4 l 0,9 % Natriumchloridlösung (10 x 1.000 ml, Demo Pharmaceuticals, PZN 10275258;
 10 x 500 ml, Demo Pharmaceuticals, PZN 10275241):

1.000 ml: $35,47 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 1,12 \text{ €} = 32,58 \text{ €}$

500 ml: $22,27 \text{ €} - 1,14 \text{ €} - 0,69 \text{ €} = 20,89 \text{ €}$

Da für Vinorelbin pro Anwendung eine Ampulle Natriumchloridlösung erforderlich ist, betragen die GKV-Kosten pro Einheit:

Vinorelbin: $19,49 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Ampullen pro Packung} = 1,95 \text{ €}$

Da für Cisplatin pro Anwendung drei Ampullen à 1.000 mg bis vier Ampullen à 1.000 mg und eine Ampulle à 500 mg erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit:

Cisplatin: 1.000 mg: $32,58 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Ampullen pro Packung} = 3,26 \text{ €}$

500 mg: $20,89 \text{ € pro Packung} / 10 \text{ Ampullen pro Packung} = 2,09 \text{ €}$

3 bis 4,4 l: $3 \times 3,26 \text{ €} = 9,77 \text{ €}$ bis $4,4 \text{ l: } (4 \times 3,26 \text{ €}) + (1 \times 2,09 \text{ €}) = 15,12 \text{ €}$

Forcierte Diurese mit einer 10 %-igen Mannitollösung

Eine forcierte Diurese ist erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m^2 KOF liegt. Dies erfolgt durch eine intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder kann bei normaler Nierenfunktion durch die Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden (Accord 2020b).

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung wurde der gesetzliche Verkaufspreis für eine N2-Packung Mannitol mit zehn DSF à 50 g herangezogen. Der gesetzliche Verkaufspreis des Arzneimittels liegt gemäß Lauer-Taxe bei 106,22 € (Lauer-Fischer 2021). Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

50 g Mannitol (10 DSF, N2, Serum, PZN 07511100): 106,22 € - 5,31 € - 3,68 € - 6,13 € = 91,10 €.

Da pro Anwendung eine DSF à 50 g Mannitol erforderlich ist, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Mannitol 9,11 €:

91,10 € pro Packung / 10 DSF pro Packung = 9,11 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

KRAS-Mutationsnachweis

Gemäß Fachinformation von Sotorasib muss vor Beginn der Therapie mit Sotorasib ein Nachweis der *KRAS* G12C-Mutation erbracht werden (Amgen 2022).

Im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) wird die ärztliche Leistung: Gezielte Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation, einer Deletion oder Duplikation in kodierenden oder regulatorischen Sequenzen seitens der GKV übernommen. Zur Berechnung der Kosten wurde die Gebührenordnungsposition 19451 mit einem Wert von 23,47 € herangezogen (KBV 2021).

Gabe einer Infusion

Im Rahmen des EBM wird die ärztliche Leistung einer Infusion seitens der GKV übernommen. Zur Berechnung der Kosten wurden folgende Gebührenordnungspositionen herangezogen (KBV 2021):

EBM 02100 für Infusionen über eine Dauer von ≥ 10 Minuten: 7,45 €

EBM 01510 Ambulante Betreuung zwei Stunden (auch für alle monoklonalen Antikörper): 49,28 €

EBM 01512: Ambulante Betreuung sechs Stunden: 144,51 €

Überwachung und Überprüfung der Leberfunktion

Gemäß der Fachinformation bedarf Sotorasib einer Überwachung der Leberwerte (Amgen 2022).

Im Rahmen des EBM werden diese Leistungen von der GKV übernommen. Zur Berechnung der Kosten wurden folgende Gebührenordnungspositionen mit folgenden Werten herangezogen (KBV 2021):

Überwachung und Überprüfung der Leberfunktion: Alkalische Phosphatase (EBM 32068), Bilirubin Gesamt (EBM 32058), AST (GOT; EBM 32069), ALT (GPT; EBM 32070) mit einem Gesamtwert von 1,00 €.

Sonstige GKV-Leistungen

Herstellung parenteraler Zubereitungen

Kosten, die bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen und über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehen, werden durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. Hierfür wurde Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe herangezogen (GKV-SV 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und

Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Für einen besseren Überblick wurden die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf drei Tabellen aufgeteilt. Entsprechend werden für die nachfolgende Tabelle 3-24 alle Angaben aus Tabelle 3-20 (Informationen zur Prä- und Postmedikation), Tabelle 3-21 (alle weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (ohne Prä- / Postmedikation)) und Tabelle 3-22 (sonstige GKV Leistungen) mit denen der

Tabelle 3-23 zusammengeführt.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib			
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Gezielte Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation, einer Deletion oder Duplikation in kodierenden oder regulatorischen Sequenzen (EBM 19451) ^a	23,47

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Zusätzliche GKV-Leistung: Überwachung und Überprüfung der Leberfunktion: Alkalische Phosphatase (EBM 32068), Bilirubin Gesamt (EBM 32058), AST (GOT; EBM 32069), ALT (GPT; EBM 32070)	12,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^b			
Cisplatin in Kombination mit...	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Prä- / Postmedikation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	170,00 bis 263,09
		Prä- / Postmedikation: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	158,51
		Zusätzliche GKV-Leistung: Ambulante Betreuung 6 h (EBM 01512)	2.514,47
Carboplatin in Kombination mit...		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	
...Vinorelbin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	259,26
...Gemcitabin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	259,26
...Docetaxel		Keine Prä- / Postmedikation notwendig	
	Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63	
...Paclitaxel	Prä- / Postmedikation: Dexamethason 20 mg 2 mal täglich, oral	75,34	
	Prä- / Postmedikation: Dimetinden 7,7 mg, i.v.	103,88	
	Prä- / Postmedikation: Cimetidin 300 mg, i.v.	66,29	
	Zusätzliche GKV-Leistung: Ambulante Betreuung 2 h (auch für alle mAbs) (EBM 01510)	857,47	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
...Pemetrexed		Prä- / Postmedikation: Dexamethason 4 mg 2 mal täglich, oral	75,17
		Prä- / Postmedikation: Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	3,89
		Prä- / Postmedikation: Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 µg) täglich, oral	47,45 bis 94,90
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
...nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	388,89
Monotherapie Gemcitabin		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	290,55
Monotherapie Vinorelbin		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	33,93
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	388,15
Monotherapie Docetaxel		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Monotherapie 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	
Monotherapie Pemetrexed		Prä- / Postmedikation: Dexamethason 4 mg 2 mal täglich, oral	75,17
		Prä- / Postmedikation: Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	3,89

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Prä- / Postmedikation: Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) täglich, oral	47,45 bis 94,90
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
Monotherapie Nivolumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	194,45
Monotherapie Pembrolizumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63 oder 64,82
Monotherapie Atezolizumab		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Erlotinib		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	
		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation A	
		Keine Prä- / Postmedikation notwendig.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		Zusätzliche GKV-Leistung: Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	129,63
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Vinorelbin		Siehe Teilpopulation A	
<p>a: Der Mutationsnachweis für Sotorasib kann sowohl über die EBM-Ziffer 19451 als auch über die EBM-Ziffern 19421,19424 oder 19453 abgerechnet werden. Die Berechnung basiert auf der EBM-Ziffer 19451.</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 Gemcitabin und Vinorelbin als ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; h: Stunden; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; i.v.: intravenös; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; l: Liter; mAb: monoklonaler Antikörper; mg: Milligramm; μg: Mikrogramm; ml: Milliliter; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1; PZN: Pharmazentralnummer; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Gebro 2018; Hexal 2020; KBV 2021; Lauer-Fischer 2021; MSD 2020; Ratiopharm 2013; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>			

Tabelle 3-25: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib			
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine sonstige GKV-Leistung notwendig.	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a			
Cisplatin in Kombination mit...	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
Carboplatin in Kombination mit...		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
... Vinorelbin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	2.818,80
... Gemcitabin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	2.818,80
... Docetaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
... Paclitaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
... Pemetrexed		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
... nab-Paclitaxel (nur in Kombination mit Carboplatin)		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	4.228,20
Monotherapie Gemcitabin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	3.159,00
Monotherapie Vinorelbin		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	4.220,10
Monotherapie Docetaxel		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Monotherapie Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen	Siehe Teilpopulation A	
Monotherapie Pemetrexed		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Monotherapie Nivolumab	Therapie eine Progression festgestellt wurde	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1.853,10
Monotherapie Pembrolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	617,70 oder 1.235,40
Monotherapie Atezolizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1.235,40
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.			
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Erlotinib		Keine sonstigen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation A	
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^b	1.235,40
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^b	1.409,40
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Vinorelbin		Siehe Teilpopulation A	
<p>a: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>b: Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; 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; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; GKV-SV 2021; Hexal 2020; MSD 2020; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib					
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen	121.016,60	35,47	0,00	121.052,07

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
	systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde				
Teilpopulation A: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie^a					
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.243,06	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.474,54 bis 6.567,63
		714,79			
		264,31			
<i>Gesamtkosten Cisplatin</i>		2.222,16	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.474,54 bis 6.567,63
Vinorelbin		4.716,97	259,26	2.818,80	7.795,03 bis 8.764,38
	969,35				
<i>Gesamtkosten Vinorelbin</i>	4.716,97 bis 5.686,32	259,26	2.818,80	7.795,03 bis 8.764,38	
Gesamtkosten		6.939,13 bis 7.908,48	3.102,24 bis 3.195,33	4.228,20	14.269,57 bis 15.332,01
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.243,06 bis 2.486,11	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.831,58
		714,79			
<i>Gesamtkosten Cisplatin</i>		1.957,85 bis 2.486,11	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.831,58
Gemcitabin		1.807,51	259,26	2.818,80	11.127,99
		6.242,42			
<i>Gesamtkosten Gemcitabin</i>	8.049,93	259,26	2.818,80	11.127,99	
Gesamtkosten		10.007,78 bis 10.536,04	3.102,24 bis 3.195,33	4.228,20	17.338,22 bis 17.959,57
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Docetaxel					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach	1.243,06	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.303,32
		714,79			
<i>Gesamtkosten Cisplatin</i>		1.957,85	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.303,32
Docetaxel		21.230,61	129,63	1.409,40	22.769,64

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gesamtkosten	mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	23.188,46	2.972,61 bis 3.065,70	2.818,80	28.979,87 bis 29.072,96
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.243,06	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.474,54 bis 6.567,63
		714,79			
		264,31			
<i>Gesamtkosten Cisplatin</i>		2.222,16	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.474,54 bis 6.567,63
Paclitaxel		10.027,27	1.102,98	1.409,40	19.986,15
		7.446,50			
<i>Gesamtkosten Paclitaxel</i>	17.473,77	1.102,98	1.409,40	19.986,15	
Gesamtkosten		19.695,93	3.945,96 bis 4.039,05	2.818,80	26.460,69 bis 26.553,78
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed					
Cisplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	1.243,06	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.303,32
		714,79			
<i>Gesamtkosten Cisplatin</i>		1.957,85	2.842,98 bis 2.936,07	1.409,40	6.210,23 bis 6.303,32
Pemetrexed		9.213,30	256,14 bis 303,59	1.409,40	10.878,84 bis 10.926,29
Gesamtkosten		11.171,15	3.099,12 bis 3.239,66	2.818,80	17.089,07 bis 17.229,61
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Vinorelbin	4.716,97	259,26	2.818,80	7.795,03 bis 8.764,38	
	969,35				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
<i>Gesamtkosten Vinorelbin</i>	systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	4.716,97 bis 5.686,32	259,26	2.818,80	7.795,03 bis 8.764,38
Gesamtkosten		12.778,74 bis 13.748,09	259,26	4.228,20	17.266,20 bis 18.235,55
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Gemcitabin		6.242,42	259,26	2.818,80	11.127,99
		1.807,51			
<i>Gesamtkosten Gemcitabin</i>		8.049,93	259,26	2.818,80	11.127,99
Gesamtkosten	16.111,70	259,26	4.228,20	20.599,16	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Docetaxel					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Docetaxel		21.230,61	129,63	1.409,40	22.769,64
Gesamtkosten		29.292,38	129,63	2.818,80	32.240,81
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Paclitaxel		10.027,27	1.102,98	1.409,40	19.986,15
		7.446,50			
<i>Gesamtkosten Paclitaxel</i>		17.473,77	1.102,98	1.409,40	19.986,15
Gesamtkosten	25.535,54	1.102,98	2.818,80	29.457,32	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Pemetrexed		9.213,30	256,14 bis 303,59	1.409,40	10.878,84 bis 10.926,29
Gesamtkosten		17.275,07	256,14 bis 303,59	2.818,80	20.350,01 bis 20.397,46
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	548,10	0,00	1.409,40	9.471,17
		7.513,67			
<i>Gesamtkosten Carboplatin</i>		8.061,77	0,00	1.409,40	9.471,17
Nab-Paclitaxel		39.088,40	388,89	4.228,20	43.705,49
Gesamtkosten		47.150,17	388,89	5.637,60	53.176,66
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Vinorelbin					
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	7.061,89	422,08	4.220,10	11.704,07 bis 13.155,32
		1.451,25			
Gesamtkosten		7.061,89 bis 8.513,14	422,08	4.220,10	11.704,07 bis 13.155,32
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Gemcitabin					
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei	6.995,82	290,55	3.159,00	10.445,37

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
	denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel					
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	21.230,61	129,63	1.409,40	22.769,64
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie					
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel					
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			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed					
Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine	9.213,30	256,14 bis 303,59	1.409,40	10.878,84 bis 10.926,29

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
	Progression festgestellt wurde				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Nivolumab					
Nivolumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit	13.389,82	194,45	1.853,10	81.661,42
		66.224,05			
Gesamtkosten	<i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	79.613,87	194,45	1.853,10	81.661,42
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pembrolizumab					
Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	99.706,18	64,82 bis 129,63	617,70 bis 1.235,40	100.388,70 bis 101.071,21
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Atezolizumab²					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	67.766,91	129,63	1.235,40	69.131,94
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Nintedanib					
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem	21.230,61	129,63	1.409,40	22.769,64
Nintedanib		32.007,42	0,00	0,00	32.007,42

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Gesamtkosten	NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	53.238,03	129,63	1.409,40	54.777,06
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie					
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Afatinib					
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	0,00	0,00	30.932,06
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Pemetrexed					
Pemetrexed	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			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Erlotinib					
Erlotinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei	8.699,17	0,00	0,00	8.699,17

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
	denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Monotherapie Docetaxel					
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			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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	21.680,75	0,00	1.235,40	58.069,37
		35.153,22			
<i>Gesamtkosten Ramucirumab</i>		56.833,97	0,00	1.235,40	58.069,37
Docetaxel		21.230,61	129,63	1.409,40	22.769,64
Gesamtkosten		78.064,58	129,63	2.644,80	80.839,01
Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Momotherapie Vinorelbin					
Monotherapie Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Siehe Teilpopulation A			
<p>a: 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 ZVTs fest. Darüber hinaus betrachtet Amgen eine Monotherapie mit Docetaxel als eine adäquate ZVT für die Teilpopulation A.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsame Bundesausschuss; 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; PZN: Pharmazentralnummer; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: Accord 2020b; Amgen 2021; Amgen 2022; AqVida 2018; AxioNovo 2020a; AxioNovo 2020b; Bendalis 2019; BMS 2020; Boehringer Ingelheim 2019; Boehringer Ingelheim 2020; Celgene 2020; Eli Lilly 2019; Fresenius Kabi 2020a; Fresenius Kabi 2020b; G-BA 2021; Gebro 2018; GKV-SV 2021; Hexal 2020; KBV 2021; Lauer-Fischer 2021; MSD 2020; Ratiopharm 2013; Roche 2020; Seacross 2021; Zentiva 2021</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation in Deutschland

Sotorasib ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. In Abschnitt 3.2.4 wurde die Anzahl der Patienten in der GKV mit einem therapeutische bedeutsamen Zusatznutzen auf 591 bis 1.015 geschätzt.

Es gibt bislang keine zielgerichteten Therapien für Patienten mit NSCLC und einer *KRAS* G12C-Mutation, die während oder nach einer Behandlung progredient wurden. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IIIB, IIIC oder IV beträgt bei nicht zielgerichteter Behandlung acht bis 18 Monate. Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB oder IV ist deutlich länger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angreifbaren molekularen Zielen (Median vier Jahre) (AWMF et al. 2018). Auf Grund dieser Beobachtung ist zu erkennen, dass eine gezielte Behandlung von NSCLC-Patienten auch mit einer *KRAS* G12C-Mutation ähnlich wie andere gezielte Therapien das Potential hat, das Gesamtüberleben gegenüber der Standardbehandlung 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.

Es besteht daher eine Versorgungslücke für eine zielgerichtete Therapie, die durch Sotorasib erstmalig in Deutschland geschlossen werden kann. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist daher und aufgrund der sich verändernden Behandlungsalgorithmen zurzeit jedoch nicht möglich.

Kontraindikation

Der Anteil an Patienten, für die eine Behandlung mit Sotorasib kontraindiziert ist, ist gering und hat somit nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile.

Therapieabbrüche

In der Phase II Studie CodeBreak 100 wurden 224 Patienten mit Sotorasib mit einer mittleren Dauer von 25 Wochen behandelt. Bis zum Interimsdatenschnitt brachen 88 der 224 (39,3 %) der Patienten die Behandlung mit Sotorasib ab (darunter 33 % aufgrund von Tod und 6,3 % aufgrund von Widerruf der Einwilligung) (Amgen 2020).

Patientenpräferenz

Patienten, die eine orale Behandlung erhalten, empfinden die Häufigkeit ihrer Arztbesuche tendenziell als weniger belastend als Patienten, die eine Injektion oder Infusion erhalten (Carenity 2020). Die orale Gabe von Sotorasib könnte die Präferenz der Patienten für eine orale Therapie beeinflussen.

Aufteilung nach ambulanten / stationärem Versorgungsanteil

Die Behandlung mit Sotorasib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der oralen Gabe ein Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Sotorasib ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte daher nicht abschließend möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Änderungen bezüglich der Jahrestherapiekosten können zum derzeitigen Zeitpunkt nicht bewertet werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zu Sotorasib (LUMYKRAS[®]) sowie den vom G-BA definierten ZVTs wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.2). Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die ZVTs wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5; Stand der Information 01.12.2021). Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die jeweilige Fachinformation sowie der EBM herangezogen (Abschnitt 3.3.4). Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche (Abschnitt 3.3.6) stammen aus der Fachinformation von Sotorasib beziehungsweise dem Studienbericht der Zulassungsstudie CodeBreak 100 (Amgen 2020; Amgen 2022).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare B.V. (Accord) 2020a. *Fachinformation zu Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin): Stand Juni 2020.* Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-03/Accord_Fachinformation_Gemcitabin.pdf, abgerufen am: 26.05.2021.
2. Accord Healthcare Limited (Accord) 2020b. *Fachinformation zu Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin): Stand April 2015.* Verfügbar unter: www.accord-healthcare.de, abgerufen am: 21.10.2020.
3. Amgen 2020. *Clinical study report 20170543 (CodeBreak 100): A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100).* Data on file.
4. Amgen 2021. *Kostenberechnungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien.* Data on file.
5. Amgen 2022. *Fachinformation zu LUMYKRAS® Filmtabletten (Sotorasib): Stand: Januar 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.02.2022.
6. AqVida GmbH (AqVida) 2018. *Fachinformation zu Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin): Stand Dezember 2018.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.12.2021.
7. AxioNovo GmbH (AxioNovo) 2020a. *Fachinformation zu Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel): Stand September 2020.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.12.2021.
8. AxioNovo GmbH (AxioNovo) 2020b. *Fachinformation zu Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vinorelbin): Stand Mai 2020.* Verfügbar unter: <https://image.wub-service.de/resources/static/des/210515/35/28/35284.pdf>, abgerufen am: 26.05.2021.
9. Bendalis GmbH (Bendalis) 2019. *Fachinformation zu Bendacitabin 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin): Stand Januar 2019.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.08.2021.
10. Boehringer Ingelheim International GmbH (Boehringer Ingelheim) 2019. *Fachinformation zu Giotrif® Filmtabletten (Afatinib): Stand November 2019.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.

11. Boehringer Ingelheim International GmbH (Boehringer Ingelheim) 2020. *Fachinformation zu Vargatef® Weichkapseln (Nintedanib esilat): Stand Juli 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) 2020. *Fachinformation zu Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab): Stand August 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.
13. Carenity 2020. *Bringing the patient perspective into the development of AMG510*. Data on file.
14. Celgene Europe B.V. (Celgene) 2020. *Fachinformation zu Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (nab-Paclitaxel): Stand Januar 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.
15. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
16. Eli Lilly Nederland B.V. (Eli Lilly) 2019. *Fachinformation zu Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab): Stand August 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2019.
17. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Fresenius Kabi) 2020a. *Fachinformation zu Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin): Stand Februar 2020*. Verfügbar unter: https://www.fresenius-kabi.com/de/documents/FI_Carboplatin_Kabi_10mgml_Konzentrat_zHe_Infuslsg_Stand_Feb.pdf, abgerufen am: 26.05.2021.
18. Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Fresenius Kabi) 2020b. *Fachinformation zu Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.12.2021.
19. Gebro Pharma GmbH (Gebro) 2018. *Fachinformation zu Histakur® Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (Dimetinden): Stand Februar 2018*. Verfügbar unter: <https://image.wub-service.de/resources/static/des/210515/91/22/91228.pdf>, abgerufen am: 26.05.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1.Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/f56ccab97fd60299ccd00f68035dff57/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf, abgerufen am: 14.10.2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) –*

- Kombinationstherapie. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>, abgerufen am: 26.05.2021.
22. Hexal AG (Hexal) 2020. *Fachinformation zu Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin): Stand: März 2020*. Verfügbar unter: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012978_spc_it-1599743915.pdf, abgerufen am: 26.05.2021.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Online-Version des EBM*. Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 20.12.2021.
24. Lauer-Fischer GmbH (Lauer-Fischer) 2021. *Lauer-Taxe Export vom 01.12.2021*. Data on file.
25. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD) 2020. *Fachinformation zu Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab): Stand Juli 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.05.2021.
26. Ratiopharm GmbH (Ratiopharm) 2013. *Fachinformation zu H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung (Cimetidin): Stand Dezember 2013*. Verfügbar unter: https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/H2Blocker-ratiopharm%20200%20mg_2%20ml%20Injektionsl%C3%B6sung.pdf?pzn=4109633, abgerufen am: 26.05.2021.
27. Roche Registration GmbH (Roche) 2020. *Fachinformation zu Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab): Stand August 2020*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.10.2020.
28. Seacross Pharma (Europe) Limited (Seacross) 2021. *Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Februar 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.12.2021.
29. Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV) 2021. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen*. Stand 15.02.2021. Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>, abgerufen am: 13.03.2021.
30. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. *Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen: Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten*. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>, abgerufen am: 25.05.2021.
31. Tillomed Pharma GmbH (Tillomed) 2019. *Fachinformation zu Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Paclitaxel): Stand Juni 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.08.2021.

32. Zentiva Pharma GmbH (Zentiva) 2021. *Fachinformation zu Erlotinib Zentiva 25, 100, 150 mg Filmtabletten*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.12.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von LUMYKRAS[®] entnommen worden (Amgen 2022a; Amgen 2022b).

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 LUMYKRAS 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.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zur gleichen Tageszeit 960 mg Sotorasib (8 Tabletten mit 120 mg).

Behandlungsdauer

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

Versäumte Dosen oder Erbrechen

Wenn seit dem geplanten Zeitpunkt der Anwendung weniger als sechs Stunden vergangen sind, sollte der Patient die Dosis wie gewohnt einnehmen. Wenn seit dem geplanten Zeitpunkt der Anwendung mehr als sechs Stunden vergangen sind, darf der Patient die Dosis nicht einnehmen. Die Behandlung muss am nächsten Tag wie verordnet fortgesetzt werden.

Wenn nach der Einnahme von LUMYKRAS Erbrechen auftritt, darf der Patient keine zusätzliche Dosis am selben Tag einnehmen. Die Behandlung muss am nächsten Tag wie verordnet fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Die Dosierung sollte entsprechend der Toxizität von LUMYKRAS angepasst werden. Die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation festgelegten Regeln zur Dosisreduktion basieren auf klinischen Daten. Pharmakokinetische Daten deuten auf eine ähnliche Exposition bei niedrigeren Sotorasib-Dosen hin. Die Dosisreduktionsschritte sind in Tabelle 1 der Fachinformation zusammengefasst. Die Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 der Fachinformation angegeben.

Bei Auftreten von Toxizitätsereignissen sind maximal zwei Dosisreduktionen zulässig. LUMYKRAS muss abgesetzt werden, wenn Patienten die Mindestdosis von einmal täglich 240 mg nicht vertragen.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktionsschritte für Sotorasib (Tabelle 1 der Fachinformation)

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	960 mg (8 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	480 mg (4 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	240 mg (2 Tabletten mit 120 mg) einmal täglich

Tabelle 3-28: Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib (Tabelle 2 der Fachinformation)

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn • Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
	oder	
	AST oder ALT Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft abbrechen
AST oder ALT $> 3 \times \text{ULN}$ mit Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, ohne alternative Ursachen		

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/Pneumonitis	Beliebiger Grad	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis • Behandlung dauerhaft abbrechen bei bestätigter ILD/Pneumonitis
Andauernde(s) Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz supportiver Behandlung (einschließlich Antiemetika- oder Antidiarrhoika-Therapie)	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn • Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
Sonstige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Toxizität	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn • Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
<p>a: Einstufung gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ULN; Obergrenze des Normalwertes (<i>upper limit of normal</i>)</p>		

Art der Anwendung

LUMYKRAS ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von LUMYKRAS unterstützen, wenn die Tabletten gekaut, zerkleinert oder zerteilt werden; die Tabletten können jedoch in Wasser aufgelöst werden (siehe unten). Die Tabletten können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Anwendung bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Feststoffen

Die Patienten sollten die Tabletten in 120 ml zimmerwarmem Wasser ohne Kohlensäure auflösen, ohne sie zu zerkleinern. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten müssen so lange umrühren, bis sich die Tabletten in kleine Stücke aufgelöst haben (die Tabletten lösen sich nicht vollständig auf), und sofort trinken. Das Aussehen der Lösung kann von blass- bis hellgelb variieren. Das Behältnis muss mit zusätzlichen 120 ml Wasser, welches sofort getrunken werden muss, gespült werden. Wird der Inhalt nicht sofort getrunken, muss der Patient erneut umrühren, um sicherzustellen, dass die Tabletten aufgelöst sind. Die Lösung muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von zwei Stunden getrunken wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die begrenzten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von LUMYKRAS bei Patienten ab 75 Jahren deuten nicht darauf hin, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (AST oder ALT $< 2,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $< 1,5 \times$ ULN) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Sotorasib bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [*creatinine clearance*, CrCL] ≥ 60 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. LUMYKRAS wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL < 60 ml/min) nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Nutzen von LUMYKRAS bei Kindern und Jugendlichen.

Begleitmedikation

Gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit säurereduzierenden Wirkstoffen

Die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) oder H₂-Rezeptor-Antagonisten mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen. Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, kann ein lokal wirkendes Antazidum angewendet werden. LUMYKRAS sollte entweder vier Stunden vor oder zehn Stunden nach der Anwendung eines lokal wirkenden Antazidums eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass eine Schwangerschaft während einer Behandlung mit LUMYKRAS zu vermeiden ist. Frauen im gebärfähigen Alter, die LUMYKRAS erhalten, müssen hochwirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit LUMYKRAS und mindestens sieben Tage nach der letzten Dosis von LUMYKRAS anwenden. LUMYKRAS kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva reduzieren; daher sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barriere Methode anwenden.

Überwachungsmaßnahmen

Leberfunktion

Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS alle drei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten, anschließend einmal monatlich oder je nach klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen, wobei bei Patienten, die eine Erhöhung der Transaminasen und/oder des Bilirubins entwickeln, häufigere Tests durchgeführt werden müssen. Je nach Schweregrad der abnormen Laborwerte muss die Behandlung mit LUMYKRAS bis zur Erholung auf $\text{Grad} \leq 1$ oder den Wert zu Therapiebeginn ausgesetzt werden und die Dosis gemäß Empfehlung entweder angepasst oder die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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). Die Behandlung mit LUMYKRAS ist bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis unverzüglich zu unterbrechen; LUMYKRAS ist dauerhaft abzusetzen, wenn keine anderen möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

LUMYKRAS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 %.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

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 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Sotorasib entnommen worden:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Amgen 2022b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang IV der Produktinformation von LUMYKRAS[®] entnommen worden:

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird (Amgen 2022b).

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt E der Produktinformation von LUMYKRAS[®] entnommen worden:

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib bei der Behandlung von Patienten mit NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation weiter zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber den klinischen Studienbericht für die Primäranalyse der Phase-III-Studie CodeBreak 200 (Studie 20190009), in welcher Sotorasib mit Docetaxel als Therapie eines vorbehandelten NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation verglichen wird, einreichen. Der Bericht der klinischen Studie wird eingereicht bis zum: 31. März 2023 (Amgen 2022b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung										
Wichtige identifizierte Risiken												
Keine												
Bedeutende potenzielle Risiken												
Keine												
Fehlende Informationen												
Verwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p>Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Dosisanpassungen</i></p> <p>Die Dosierung sollte entsprechend der Toxizität von LUMYKRAS angepasst werden. Die in Abschnitt 4.2 festgelegten Regeln zur Dosisreduktion basieren auf klinischen Daten. Pharmakokinetische Daten deuten auf eine ähnliche Exposition bei niedrigeren Sotorasib-Dosen hin. Die Dosisreduktionsschritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 angegeben (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]).[...]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nebenwirkungen</th> <th>Schweregrad</th> <th>Dosisanpassung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Hepatotoxizität</td> <td>AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen</td> <td rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen </td> </tr> <tr> <td>oder</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AST oder ALT Grad ≥ 3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosisanpassung	Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen 	oder		AST oder ALT Grad ≥ 3		Keine
Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosisanpassung										
Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen 										
	oder											
	AST oder ALT Grad ≥ 3											

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a		Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	
		AST oder ALT > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin > 2 × ULN, ohne alternative Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft abbrechen 	
<p>[...] Besondere Patientengruppen [...] Leberfunktionsstörung Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (AST oder ALT < 2,5 × ULN oder Gesamtbilirubin < 1,5 × ULN) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Sotorasib bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Abschnitt 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften</u> [...] <i>Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen</i> Erste Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse deuten nicht auf klinisch relevante Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Sotorasib hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht, Therapielinie, ECOG-PS, Serumalbumin, leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL: ≥ 60 ml/min) oder leichter Leberfunktionsstörung (AST oder ALT < 2,5 × ULN oder Gesamtbilirubin < 1,5 × ULN) hin. Die Auswirkungen einer mäßigen bis schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sotorasib wurden nicht untersucht. [...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen. • Welche Nebenwirkungen sind möglich? • Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung <p>a: Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung wurden anhand der Fachinformation zu LUMYKRAS[®] dargestellt. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1). ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CrCL: Kreatinin-Clearance (creatinine clearance); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ULN: Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal). Quellen: Amgen 2021; Amgen 2022a</p>				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fach- und Produktinformation zu LUMYKRAS® (Amgen 2022a; Amgen 2022b) sowie des Risk-Management-Plans (RMP) (Amgen 2021) dargestellt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2021. *European Union Risk Management Plan. Sotorasib (LUMYKRAS®)*. Data on file.
2. Amgen 2022a. *Fachinformation zu LUMYKRAS® Filmtabletten (Sotorasib): Stand: Januar 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.02.2022.
3. Amgen 2022b. *Produktinformation. Anhang I bis III*. Data on file.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Behandlung	Die Behandlung mit LUMYKRAS muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln in der Tumortherapie hat. (S. 2; Abschnitt 4.2)	ja
2	In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen	Das Vorhandensein einer <i>KRAS G12C</i> -Mutation muss vor Beginn der LUMYKRAS-Therapie mittels eines validierten Tests bestätigt werden. (S. 2; Abschnitt 4.2)	ja
3	Co-Administration mit Antacida	Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, kann ein lokal wirkendes Antazidum angewendet werden., ... (S.4; Abschnitt 4.2)	nein
4	Beurteilung und Überwachung von Leberenzymen und Bilirubin	Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS alle 3 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten, anschließend einmal monatlich oder je nach	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen, wobei bei Patienten, die eine Erhöhung der Transaminasen und/oder des Bilirubins entwickeln, häufigere Tests durchgeführt werden müssen. (S. 5; Abschnitt 4.4)	
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog. Quelle: Amgen 2022			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-30 wurden der Fachinformation von Sotorasib (LUMYKRAS®) mit Stand Dezember 2021 entnommen (Amgen 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die online Version des EBM in der Fassung mit Wirkung vom 01.10.2021 verwendet (KBV 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Amgen 2022. *Fachinformation zu LUMYKRAS® Filmtabletten (Sotorasib): Stand: Januar 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.02.2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Online-Version des EBM.* Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 20.12.2021.