

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	20
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	47
4.2.5.3 Meta-Analysen	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	77
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	81
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	83

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	83
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	83
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	83
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	84
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	84
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	84
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	87
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	87
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	87
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	88
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	90
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	90
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	91
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	92
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	96
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	97
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	100
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	112
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen... ..	116
4.3.2.3.3.3	Ansprechen – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.3.4	Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	158
4.3.2.3.3.6	Sicherheit – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	190
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	190
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	191
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	191
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	193
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	204
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	204

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	204
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	205
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	205
4.6	Referenzliste.....	206
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		213
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		226
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		233
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		237
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen		255
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		281
Anhang 4-G : Zusätzliche Analysen		301

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVTs.....	35
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT und weiteren Untersuchungen mit Sotorasib	37
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zur ZVT für einen indirekten Vergleich	39
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien CodeBreak 100 und CRISP KRAS G12C.....	48
Tabelle 4-6: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	50
Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen in der Studie CodeBreak 100.....	63
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	82

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	82
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	85
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	85
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	86
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	88
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT	96
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT	98
Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT.....	99
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT	101
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT	103
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT.....	103
Tabelle 4-40: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für die Endpunkte, Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, Symptomatik und Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT	110
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT.....	111
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	112

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-46: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS – weitere Untersuchungen	117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen - weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR - weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-52: Ergebnisse für DCR - weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-53: Ergebnisse für DOR - weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-VAS und PGIC - weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-57: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-60: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome - weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EQRTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome – weitere Untersuchungen	146
Tabelle 4-63: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	152
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EQ-5D VAS - weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-65: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im PGIC – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – weitere Untersuchungen.....	155

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen	158
Tabelle 4-69: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität – weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität - weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität – weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen	169
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit - weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI – weitere Untersuchungen.....	173
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen.....	174
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen	176
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen	177
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Sicherheit – UE nach maximalem CTCAE-Grad – weitere Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-81: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen	180
Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	190
Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	194
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	204
Tabelle 4-86: Studiendesign und -methodik für die Studie CodeBreak 100.....	256
Tabelle 4-87: Studiendesign und -methodik für die Registerstudie CRISP KRAS G12C.....	274
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CodeBreak 100.....	282

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRISP..... 290

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	80
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen ZVTs	95
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – Studie CodeBreak 100,	115
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS - Studie CodeBreak 100	118
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DOR - Studie CodeBreak 100	122
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 – Studie CodeBreak 100	129
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	129
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	130
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	130
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	131
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	131
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	132
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	132
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	134
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	134
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	135
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	135
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	136

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	136
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	137
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100	137
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für Dysphagie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	140
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	140
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für Haarausfall, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	141
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	141
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für Periphere Neuropathie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	142
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Arm / Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	142
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (andere), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	143
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Thorax), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	143
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Wirksamkeit der Schmerzmedikation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	144
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für Wunder Mund, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	144
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für Bluthusten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	145
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für Dysphagie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	147
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	147
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für Haarausfall, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	148
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	148
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für Periphere Neuropathie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	149
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Arm / Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	149

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (andere), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100.....	150
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Thorax), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100.....	150
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für Wirksamkeit der Schmerzmedikation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100.....	151
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Wunder Mund, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	151
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Bluthusten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100	152
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte – Studie CodeBreak 100	154
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ im PGIC – Studie CodeBreak 100	156
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Brustschmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – Studie CodeBreak 100	156
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Kurzatmigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – Studie CodeBreak 100	157
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 – Studie CodeBreak 100.	161
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für Physische Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	161
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	162
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	162
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	163
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für Soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	163
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100 ...	165
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Physische Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	165
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	166
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für Emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	166
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	167

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100	167
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	182
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von rissigen Mundwinkeln, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	182
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von juckender Haut, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	183
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	183
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	184
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	184
Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	185
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	185
Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	186
Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	186
Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	187
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	187
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzfrequenz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	188
Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für Frequenz von Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	188
Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Frequenz von Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100.....	189

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem – öffentlicher Teil
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
Anti-HBs	Hepatitis-B-Oberflächenantikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATZ	Atezolizumab
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
BEV	Bevacizumab
BICR	verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (blinded independent central review)
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
C12	Cystein 12
CAR	Carboplatin
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIS	Cisplatin
cm	Zentimeter
COA	Clinical Outcome Assessment
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRC	Kolorektales Karzinom (Colorectal Carcinoma)
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DLRT	Dose Level Review Team
DLT	dosis-limitierende Toxizität
DNA	Desoxyribonkleinsäure (Deoxyribo Nucleic Acid)
DOC	Docetaxel
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DOT	Behandlungsdauer (Duration of Treatment)
DRT	Data Review Team
ECG/EKG	Elektrokardiogramm
ECG SSAP	ECG Statistischer Analyseplan
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Fallberichtsbogen (electronic Case Record Form)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module 13
EORTC QLQ-PAN26	EORTC Quality of life Questionnaire - Pancreatic Cancer Module 26
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General (physisches, funktionelles, soziales/familiäres und emotionales Wohlbefinden)
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFPE	formalinfixiert, paraffineingebettet
FIH	First in Human
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDP	Guanosindiphosphat

GEM	Gemcitabin
GI	Gastrointestinaltrakt
GTP	Guanosintriphosphat
GTPase	Guaninnukleotid-bindendes Protein
HBsAG	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (hepatitis B-surface antigen)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRAS	Harvey-Rat-Sarcoma
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LCS	Lungenkarzinom-Symptome
LDH	Laktatdehydrogenase
LS-Mean	Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Means)
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Microsatellite Instability-High
NAB	Nab-Paclitaxel
n.b.	nicht berechenbar

NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht auswertbar
NIN	Nintedanib
NIV	Nivolumab
NRAS	Neuroblastom-RAS
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
NSCLC SAQ	Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire
n.v.	nicht vorhanden
OR	Objektives Ansprechen (Objective Response)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
P-gp	P-Glycoprotein
P1FAS	Phase I Full-Analysis-Set
P2FAS	Phase II Full-Analysis-Set
P2OAS	Phase II ORR-Analysis-Set
P2SAS	Phase II Safety Analyse-Set
PAC	Paclitaxel
PBZ	Pembrolizumab
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progressive Erkrankung
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
PEM	Pemetrexed
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS _{REG}	Register-PFS (Registry-PFS)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
PK	Pharmakokinetik (pharmacokinetics)
PR	partiell ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events

PT	Prothrombinzeit
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QD	Einmal täglich (once daily)
RAF	RAF Protooncogen Serine/Threonin-Proteinkinase
RAM	Ramucirumab
RAS	Rat-Sarkoma- (Proto-Onkogen)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RNAi	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)-Interferenz
RP2D	Empfohlene Phase 2-Dosis (Recommended Phase 2 Dose)
SAESI	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Serious Adverse Event of Special Interest)
SAP	Statistischer Analyse-Plan (statistical analysis plan)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
StD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SWB	Soziales / Familiäres Wohlbefinden (Social / Family Well-Being)
TPS	Prozentwert positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapielinie (Time to Next Treatment)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)

USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor).
VIN	Vinorelbin
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sotorasib bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small-cell lung cancer) mit *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, im Vergleich zu den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVTs).

Der G-BA hat, in Abhängigkeit von der verwendeten Erstlinientherapie, unterschiedliche ZVTs für Sotorasib festgelegt. Die Studienpopulation der einarmigen, nicht vergleichenden Zulassungsstudie von Sotorasib (CodeBreak 100), die die Grundlage für die Nutzenbewertung bildet, ist größtenteils identisch (> 80 %) mit der Patientenpopulation C (Patienten nach Erstlinientherapie mit einem Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) / Programmed Cell Death 1 Ligand 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 (Fragestellung 3)), für die der G-BA eine patientenindividuelle Therapie als ZVT festgelegt hat. Als Evidenz zur ZVT wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung, mangels geeigneter Studien für einen direkten Vergleich oder einen indirekten Vergleich nach Bucher, Ergebnisse der *KRAS* G12C-Zweitlinien-Population des CRISP-Registers herangezogen, um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vorzunehmen.

Das CRISP-Register beschreibt die Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC in Deutschland und ist somit geeignet, Ergebnisse für die vom G-BA festgelegte ZVT, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, zu liefern. Die Bewertung berücksichtigt Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Bezüglich der ZVT liegen Ergebnisse der CRISP *KRAS* G12C-Population aus den Kategorien Mortalität und Morbidität vor.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Sotorasib wird die NSCLC-Gesamtpopulation der Zulassungsstudie CodeBreak 100 herangezogen. Diese Population repräsentiert größtenteils (> 80 %) die vom G-BA im Beratungsgespräch zur ZVT definierte Teilpopulation C, also Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3). Die 80 %-Regel findet entsprechend Anwendung.

Datenquellen

Zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) für die Nutzenbewertung wurden systematische Recherchen in den geforderten

bibliographischen Datenbanken und Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Die systematische bibliographische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“. Zur Darstellung der Studienlage wurde eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) durchgeführt. Gemäß Vorgabe wurde die Internetseite des G-BA, das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, european medicines agency) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce - öffentlicher Teil) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten Studien durchsucht.

Da keine RCT mit publizierten Ergebnissen identifiziert werden konnte, wurden in den oben beschriebenen Datenbanken und Studienregistern zudem systematische Recherchen nach Evidenz für weitere Untersuchungen durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche nach Registerstudien in den oben genannten Datenbanken.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- / Ausschlusskriterien zur Selektion der in den Recherchen identifizierten Studien sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Es wurde keine RCT identifiziert, die für die oben genannte Fragestellung relevant ist. Die Suche nach Evidenz für weitere Untersuchungen identifizierte die Studie CodeBreak 100 für Sotorasib und das CRISP-Register für die ZVT.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene bewertet. Im zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

In Anbetracht des Fehlens einer direkten Vergleichsstudie wurde eine Vergleichskohorte aus dem deutschen CRISP-Register verwendet, um die Wirksamkeit von Sotorasib, die sich in der Studie CodeBreak 100 gezeigt hat, einzuordnen.

Das CRISP-Register ist ein nicht-interventionelles, prospektives Lungenkrebsregister zur Beschreibung der Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC (Stadium I bis IV) oder SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer); Stadium I bis IV) in Deutschland. Die auf diesem Register aufsetzende, speziell für diese Nutzenbewertung beauftragte Sekundärdatenanalyse, CRISP *KRAS* G12C, beschreibt das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (PFS, progression-free survival) bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology

Group)-Performance Status von 0 oder 1 und einer *KRAS* G12C Mutation. Diese Patienten bilden die Vergleichskohorte für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Behandlung der CRISP *KRAS* G12C-Population setzt sich zusammen aus: Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie den Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin (Therapien, die mehr als zwei Patienten erhalten haben).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die präsentierten Ergebnisse der Studie CodeBreak 100 basieren auf dem primären Datenschnitt vom 01.09.2020. Dieser Datenschnitt ermöglichte umfassende Analysen patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 9,3 Monate für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie 8,3 Monate für den Endpunkt PFS.

Der Patienteneinschluss der Sekundärdatenanalyse CRISP *KRAS* G12C erfolgte bis zum 30.06.2020. Der Datenschnitt für die hier präsentierte Analyse ist vom 30.06.2021. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS betrug 18,3 Monate.

Studiendesign und Studienpopulationen

In die Studie CodeBreak 100 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit pathologisch dokumentiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation eingeschlossen, die eine anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Immuntherapie und/oder eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Die Vergleichskohorte bildete die CRISP *KRAS* G12C-Population.

Die demographischen (Alter) und klinischen Charakteristika (ECOG-Performance Status, NSCLC-Stadium, PD-L1-Proteinexpression, histologischer Typ, Metastasierungsmuster) der CodeBreak 100- und CRISP *KRAS* G12C-Patienten sind gut vergleichbar.

Mortalität

In der Studie CodeBreak 100 verstarben bis zum primären Datenschnitt insgesamt 48 der 126 Patienten (38,1 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI): [9,5; n.b.]). Im Vergleich dazu verstarben 34 der 62 Patienten (54,5 %) der CRISP *KRAS* G12C-Population im Beobachtungszeitraum. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten der Vergleichskohorte betrug 9,2 Monate (95 %-KI: [7,2; 12,0]). Es ergibt sich hieraus ein Unterschied im medianen Überleben von 2,8 Monaten zugunsten der Sotorasib-Patienten. Dieser Unterschied von beinahe einem Vierteljahr ist für die Patienten von großer Relevanz. Es konnte für die bisher schwer zu behandelnde Population der NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation ein bedeutsames Überlebensvorteil der spezifischen Behandlung mit Sotorasib gegenüber einer vergleichbaren mit unspezifischen Chemo- oder Immuntherapien behandelten Register-Population gezeigt werden.

Gesamtschau Mortalität

Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Erhöhung des Gesamtüberlebens gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine deutliche, klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation dar.

Für die Nutzenkategorie Mortalität wird ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

PFS

In der Studie CodeBreak 100 hatten bis zum primären Datenschnitt insgesamt 70 der 123 Patienten (56,9 %) ein PFS-Ereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 6,7 Monate (95 %-KI: [4,9; 8,1]). Im Vergleich dazu hatten 34 der 62 Patienten (77,4 %) der CRISP *KRAS* G12C-Population im Beobachtungszeitraum ein PFS-Ereignis. Das mediane PFS der Vergleichskohorte betrug 4,1 Monate (95 %-KI: [2,5; 5,7]). Das PFS konnte unter Behandlung mit Sotorasib um 2,6 Monate verlängert werden.

Dieser Unterschied von mehreren Monaten ist für Patienten von großer Relevanz. Das Verzögern einer Krankheitsprogression bedeutet eine Verringerung schwerwiegender Symptome, da NSCLC-Progressionen häufig mit erheblichen, stark beeinträchtigenden Symptomen (wie z.B. Atemnot, Husten, Thoraxschmerzen, Brustschmerzen oder Bluthusten) und einer schlechteren Prognose assoziiert sind.

Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Verlängerung des PFS gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie den Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine deutliche, klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation dar.

Ansprechen

Sotorasib zeigte in der Studie CodeBreak 100 eine beträchtliche antineoplastische Aktivität, die zu einer hohen Ansprechrates führte. Insgesamt sprachen 46 der 123 Patienten auf die Behandlung an, was einer objektiven Ansprechrates (ORR, objective response rate) von 37,4 % (95 %-KI: [28,8; 46,6]) entspricht. Die Rate der Krankheitskontrolle (DCR, disease control rate) betrug 80,5 % (99 von 123, 95 %-KI: [72,4; 87,1]). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR, duration of response) betrug 8,4 Monate (95 %-KI: [6,9; 8,4]).

Für die schwer zu behandelnde NSCLC-Population mit *KRAS* G12C-Mutation steht mit Sotorasib eine spezifische Tumorthherapie mit hoher antineoplastischer Aktivität zur Verfügung.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts bei der Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30)) sowie des Lungenkarzinom-spezifischen Fragebogens (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13)) berücksichtigt. Der Gesundheitszustand wurde über die Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) und dem Patient Global Impression of Change (PGIC) patientenberichtet erfasst.

Bei fünf der acht EORTC QLQ-C30-Symptomskalen, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Obstipation, wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet. Weiterhin wurden im Laufe der Studie für die Skalen Obstipation, Atemnot, Schlaflosigkeit und Fatigue klinisch relevante mittlere Verbesserungen beobachtet. Alle Symptome traten zudem erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Appetitverlust) oder neun Monaten (Übelkeit und Erbrechen).

Bei zehn der elf EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen, Dysphagie, Atemnot, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund und Bluthusten, wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beobachtet. Bei zwei dieser Symptomskalen (Husten und Schmerzen (Arm/Schulter)) wurden gleichzeitig auch die größten mittleren Verbesserungen im Studienverlauf gezeigt. Alle Symptome traten auch hierbei erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Schmerzen (Thorax)), neun (Schmerzen (Arm / Schulter)) oder zehn Monaten (periphere Neuropathie).

Auch der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) veränderte sich nur langsam und es dauerte im Median etwa sieben Monate bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Außerdem waren klinisch relevante Verschlechterungen des PGIC selten. Bei keiner der drei Skalen, Husten, Brustschmerz und Kurzatmigkeit, wurde bis zum Datenschnitt der Median erreicht.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Sotorasib erzielt gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie den Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine Verlängerung des PFS und bestätigt zudem eine hohe Ansprechrates und lange Ansprechdauer sowie das Potential, die häufig sehr schweren Symptome von NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation für eine längere Zeit zu kontrollieren bzw. deren Verschlechterung zu verzögern.

Für die Nutzenkategorie Morbidität wird ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie CodeBreak 100 mit Hilfe der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Bei vier der sechs EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen, physische Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte beobachtet. Die deutlichsten mittleren Verbesserungen gab es in den Skalen soziale Funktion und emotionale Funktion. Alle Ereignisse traten erst spät, nach acht bis neun Monaten, bei den Patienten auf.

Insgesamt ließ sich die Lebensqualität der Patienten trotz der schweren, progredienten NSCLC-Erkrankung unter Sotorasib über eine längere Zeit kontrollieren und verschlechterte sich nur langsam.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie CodeBreak 100 wurden bei fast allen Patienten UE beobachtet (99,2 %). Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) entwickelten 75 von 126 Patienten (59,5 %). Ein schwerwiegendes UE (SUE) hatten 63 von 126 Patienten (50,0 %). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Median nach 4,3 Monaten (95 %-KI: [2,6; 7,0]) und SUE nach 8,5 Monaten (95 %-KI: [5,1; n.b.]) auf.

Da bei den meisten Patienten das initiale UE vor dem Progressionsereignis auftrat, unterscheiden sich die Analysen zu UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse nur gering von den Analysen, die die Progressionsereignisse miteinschlossen. Nur bei elf von 126 Patienten (8,7 %) führte ein UE zum Abbruch der Behandlung mit Sotorasib.

UE jeglichen Schweregrads, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)

Auf SOC / PT Ebene lag für fast alle UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE (7 von 8) die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten bei 5,1 bis 12,0 Monaten. Einzig das UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC-Ebene) trat bereits nach 1,2 Monaten auf, wurde aber als nicht schwer eingestuft (CTCAE-Grad < 3).

Gesamtschau Sicherheit

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

Für die Nutzenkategorie Sicherheit wird **kein** Anhaltspunkt für ein **höheres Schadenspotenzial** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der CRISP KRAS G12C-Population erfolgte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1). Die Ergebnisse beziehen sich auf den ersten Datenschnitt der Studie CodeBreak 100 (01.09.2020).

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik EORTC QLQ-C30 ^a	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte</u> Fatigue Tage (Median): 107 95 %-KI: [50; n.b.] Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.] Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169] Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.] Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 15 Punkte</u> Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.] Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169] Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.] Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]	-	

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Fatigue LS-Mean: -3,81 95 %-KI: [-8,34; 0,72] Atemnot LS-Mean: -4,81 95 %-KI: [64; 169] Schlaflosigkeit LS-Mean: -3,96 95 %-KI: [-9,37; 1,45] Obstipation LS-Mean: -9,09 95 %-KI: [-13,61; -4,56]	-	
Symptomatik EORTC QLQ-LC13 ^a	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u> Atemnot Tage (Median): 282 95 %-KI: [199; n.b.] Periphere Neuropathie Tage (Median): 309 95 %-KI: [211; n.b.] Schmerzen (Arm/Schulter) Tage (Median): 274 95 %-KI: [148; n.b.] Schmerzen (andere) Tage (Median): 110 95 %-KI: [64; n.b.] Schmerzen (Thorax) Tage (Median): 254 95 %-KI: [168; n.b.]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Symptomatik EQ-5D VAS ^a	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u> Tage (Median): 211 95 %-KI: [148; 309]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a			
EORTC QLQ-C30	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte</u> Gesamtgesundheitszustand/ - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254] Physische Funktion Tage (Median): 238 95 %-KI: [107; n.b.] Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255] Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.] Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 15 Punkte</u> Gesamtgesundheitszustand/ - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254] Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255] Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.] Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]	-	

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Gesundheitszustand / - Lebensqualität LS-Mean: -2,79 95 %-KI: [-6,92; 1,34] Rollenfunktion LS-Mean: -4,42 95 %-KI: [-9,72; 0,87] Kognitive Funktion LS-Mean: -0,72 95 %-KI: [-4,42; 2,98]		
Sicherheit^b			
Expositionsdauer	Median: 5,5		
Zeit bis zum Auftreten von UE			
UE	Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	Monate (Median): 4,3 95 %-KI: [2,6; 7,0]	-	
SUE	Monate (Median): 8,5 95 %-KI: [5,1; n.b.]	-	
UE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]	-	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [2,8; 7,4]	-	
SUE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 9,0 95 %-KI: [5,7; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Monate (Median): 1,2 95 %-KI: [0,7; 2,3]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,5; n.b.]	-	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,4; n.b.]	-	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Monate (Median): 5,7 95 %-KI: [3,9; 9,0]	-	

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [3,5; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT			
Diarrhö	Monate (Median): 5,5 95 %-KI: [2,5; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von SUE nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von SUE nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Darstellung von Symptom- sowie Lebensqualitätsskalen bei denen in den time-to-event Analysen der Median erreicht wurde.			
b: Darstellung von UE bei denen in den time-to-event Analysen der Median erreicht wurde.			
CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte (Common Technology Criteria for Adverse Events); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Means); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); n.b.: nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); PGIC: Patient Global Impression			

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP <i>KRAS</i> G12C	Wahrscheinlichkeit/ Ausmaß des Zusatznutzens
of Change; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).			

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Für die Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund der um 2,8 Monate längeren medianen Überlebensdauer der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population.
- Für die Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** aufgrund des um 2,6 Monate längeren medianen PFS der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population. Weiterhin wurden beträchtliche antineoplastische Effekte sowie eine bedeutsame Kontrolle der Krankheitssymptomatik gezeigt.
- Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da sich die Lebensqualität der Patienten trotz der schweren Erkrankung unter Sotorasib nur langsam verschlechterte bzw. über den Zeitverlauf Verbesserungen gezeigt werden konnten.
- Für die Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich **kein** Anhaltspunkt auf ein **höheres Schadenspotenzial** durch Sotorasib, da die Analysen zeigen, dass eine Behandlung der NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C Mutation vor dem Hintergrund der sehr schweren Erkrankung sicher und gut verträglich ist.

Insgesamt zeigten sich für Sotorasib gegenüber der ZVT deutliche Verbesserungen in den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität als auch eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Sotorasib bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, im Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT zu bewerten? Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Zulassungsstudie CodeBreak 100 (Sotorasib) und das CRISP-Register (Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation) herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die einmal tägliche orale Gabe von 960 mg Sotorasib.

Vergleichstherapie

Da der G-BA unterschiedliche ZVTs in Abhängigkeit von der Vortherapie festgelegt hat, werden in Tabelle 4-2 Patientenpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA und die entsprechenden ZVTs dargestellt.

Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVTs

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige 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
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
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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

a: Die Anwendung eines PD-1 / 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.

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. (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1).

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.

d: Außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.

e: Nur für Patienten mit ECOG PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung.

f: Nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren.

g: Nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<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 2: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 2; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; TPS: Prozentwert positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score); vgl.: vergleiche; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quelle: G-BA 2021a</p>		

Im vorliegenden Dossier werden in Abschnitt 4.3.2.3 die Ergebnisse der Zulassungsstudie CodeBreak 100 dargestellt. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation in die drei Teilpopulationen gemäß Tabelle 4-2 wird nicht vorgenommen, da die Studienpopulation mehrheitlich (> 80 %) der in Fragestellung 3 definierten Teilpopulation C entspricht. Wie nachfolgend im Ergebnisteil beschrieben (Tabelle 4-39) hatten insgesamt 102 der 126 NSCLC-Patienten der CodeBreak 100 Studie (81 %) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine platinbasierte Chemotherapie plus eine Anti-PD-1 / PD-L1-Therapie entweder kombiniert oder sequenziell erhalten (Amgen 2020a). In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-655) bestätigte der G-BA bei einer identischen ZVT-Definition, dass auch eine Sequenz von platinbasierter Chemotherapie und Anti-PD-1 / PD-L1-Therapie über mehrere Therapielinien den Anforderungen von Fragestellung 3 entspricht (G-BA 2021c; IQWiG 2021).

Als Vergleichskohorte wird die *KRAS* G12C-Sekundärdatenanalyse des deutschen CRISP-Registers der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft herangezogen. Diese beschreibt das Gesamtüberleben sowie das PFS bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und *KRAS* G12C Mutation. Die für diese Patienten im nicht-interventionellen Rahmen dokumentierte Therapie spiegelt die Behandlungsrealität in Deutschland wider und ist somit als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie zu verstehen. Aufgrund der geringen Patientenzahl (N=62) wird ebenfalls von einer Auftrennung nach Teilpopulationen (G-BA 2021a) abgesehen und ausschließlich die Gesamtpopulation dargestellt.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-6) findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

Studien

Die Zulassungsstudie für Sotorasib im Anwendungsgebiet ist die Studie CodeBreak 100. Bei der Studie CodeBreak 100 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie. Da auf Basis einer einarmigen Studie weder ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT noch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator

möglich ist, wird zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard eine Vergleichskohorte aus dem deutschen CRISP-Register herangezogen. Bei CRISP handelt es sich um eine offene, nicht-interventionelle, prospektive, multizentrische Registerplattform (ClinicalTrialsGOV 2021b). Die auf diesem Register basierende Sekundärdatenanalyse, CRISP *KRAS G12C*, (AIO 2021) beschreibt das Gesamtüberleben sowie das PFS bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und *KRAS G12C* Mutation. Diese Patienten bilden die Vergleichskohorte für die vorliegende Nutzenbewertung.

Bei der vorgelegten Studie CodeBreak 100 sowie der Sekundärdatenanalyse CRISP *KRAS G12C* handelt es sich derzeit um die beste verfügbare Evidenz.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT und weiteren Untersuchungen mit Sotorasib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit vorbehandeltem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Sotorasib entspricht
2	Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Sotorasib	Jegliche andere Intervention, die nicht der zulassungskonformen Anwendung gemäß Fachinformation entspricht (Amgen 2022)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
3	Vergleichs- therapie ^a	<u>Teilpopulation A:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel^b oder <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <u>Teilpopulation B:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib <u>Teilpopulation C:</u> Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit werden berichtet.	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
5	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> • Interventionsstudien • Beobachtungsstudien 	Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	
7	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere als Englisch oder Deutsch
8	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<p>a: Entsprechend der durch den G-BA definierten ZVTs, vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1, (G-BA 2021a) unter Hinzunahme von Docetaxel für die Teilpopulation A.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

Für das betrachtete Anwendungsgebiet liegen derzeit noch keine Daten basierend auf einer RCT zu Sotorasib vor. Daher wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit den ZVTs durchgeführt.

Die in Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden mit angepasster Intervention analog zur Identifikation der RCT und weiterer Untersuchungen (Tabelle 4-3) herangezogen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zur ZVT für einen indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit vorbehandeltem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Sotorasib entspricht
2	Intervention ^a	<p><u>Teilpopulation A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin • <p><u>Teilpopulation B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder 	Jegliche andere Intervention.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib <u>Teilpopulation C:</u> Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
5	Studientyp	Case Reports, Case Series
6	Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
7	Sprache	Andere als Englisch oder Deutsch
8	Publikationstyp	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
<p>a: Entsprechend der durch den G-BA definierten ZVTs, vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1, (G-BA 2021a) unter Hinzunahme von Docetaxel für die Teilpopulation A.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; 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; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; STROSA: Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Publikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 15.11.2021). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Clinical Trials) über die Suchoberfläche Ovid nach relevanten Publikationen gesucht. Alle Suchstrategien wurden in drei Blöcke getrennt nach Population, Intervention und Studientyp aufgebaut und dabei für die jeweilige Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche nach „randomisierten kontrollierten Studien“ wurde der validierte Wong-Filter für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE verwendet (Wong 2006). Für die Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ wurde auf den Block Studientyp verzichtet, da die Datenbank diesen bereits beinhaltet. Berücksichtigt wurden Publikationen in englischer und deutscher Sprache.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde entsprechend in den oben genannten Datenbanken durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche nach Registerstudien. Der Suchvorgang wurde dabei gemäß den oben definierten Kriterien durchgeführt (ausgenommen Studientyp RCT).

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU CTR und über das ICTRP Search Portal am 15.11.2021. Dabei wurde für jedes Register eine individuell angepasste Suchstrategie entwickelt und angewandt. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen. Die Suche in den Datenbanken des Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem AMIS ergab keine weiteren zu den bereits identifizierten Treffern.

Die Studienregistersuche nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde entsprechend durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche nach Registerstudien in den oben genannten Datenbanken. Der Suchvorgang wurde dabei gemäß den oben definierten Kriterien durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie mit der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 15.11.2021 entsprechend den Vorgaben auf der Internetseite des G-BA durchgeführt (<https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/>).

Für Sotorasib wurden keine Suchergebnisse auf der Internetseite des G-BA identifiziert. Für die Studie CodeBreak 100 liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyse-Plan (SAP, statistical analysis plan), dem klinischen Studienbericht, den

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

zur Zulassung eingereichten Dokumenten sowie eine Vollpublikation vor (Amgen 2020a; Amgen 2021a; Amgen 2021d; Skoulidis 2021).

Für die auf der Seite der ZVT als relevant eingestufte Sekundäranalyse auf der Basis des deutschen CRISP-Registers (CRISP *KRAS* G12C) liegt neben dem Studienprotokoll auch ein Ergebnisbericht vor. Somit stehen umfassende Informationen zur Studienmethodik und zu Ergebnissen zur Verfügung. Auf eine zusätzliche Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde aus diesem Grund verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Studien auf Relevanz für die Nutzenbewertung erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers gelöst. Der Selektionsprozess wurde dokumentiert (Anhang 4-C, Anhang 4-D).

Die Suche relevanter Studien in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene, gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA, mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung der Zulassungsstudie CodeBreak 100 erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TRENDStatement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die TREND-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Die Darstellung des CRISP-Registers erfolgte gemäß der Standardisierte(n) Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) (Swart 2016). Die STROSA-Checkliste ist in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Die Methodik, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika der Studie CodeBreak 100 und der Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C wurden in Tabelle 4-37, Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die im Anwendungsgebiet bewertungsrelevanten Studien wurden zur Beschreibung der Studienpopulation folgende Charakteristika herangezogen (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien CodeBreak 100 und CRISP KRAS G12C

Patientencharakteristika	Studie CodeBreak 100	CRISP KRAS G12C^a
<i>Demographische Charakteristika</i>		
Geschlecht	X	X
Ethnie	X	-
Alter bei Studieneinschluss (CodeBreak 100) / Beginn der ersten Therapielinie (CRISP) (Jahre)	X	X
Gewicht	X	-
Körpergröße	X	-
Region	X	X
Raucher-Anamnese	X	X
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>		
ECOG-Performance-Status	X	X
Vorausgegangene Therapielinien	X	X
Vorausgegangene Therapie	X	X
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose	X	-
Krankheitsstadium beim Screening / Registereinschluss	X	X

Patientencharakteristika	Studie CodeBreak 100	CRISP KRAS G12C ^a
Histologische Differenzierung	X	-
PD-L1 Proteinexpression	X	X
Histologischer Typ	X	X
Mutationen	X	X
Metastasen	X	X
Anzahl der Körperregionen mit Metastasen	X	X
Bestes Ansprechen auf die letzte Therapielinie	X	-
(Zentral) bestätigtes KRAS G12C (Gewebe)	X	X
a: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1.		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Tabelle 4-39 dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie CodeBreak 100 liegen Auswertungen zu folgenden Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (01.09.2020): Geplanter primärer Datenschnitt der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit. Die Primäranalyse war sieben Monate nach Einschluss von 105 NSCLC-Patienten vorgesehen (Studienprotokoll, Amendment 5 vom 11.02.2020).
- 2. Datenschnitt (01.12.2020): Nicht geplanter Datenschnitt auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA). Dieser umfasste die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie das Ansprechen.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum ersten Datenschnitt vom 01.09.2020. Da der zweite Datenschnitt nicht a priori geplant wurde und außerdem in unmittelbar zeitlicher Nähe zum primären Datenschnitt liegt, wird dieser im Anhang 4-G hinterlegt.

Der Patienteneinschluss in die CRISP KRAS G12C Studie erfolgte bis zum 30.06.2020. Der Datenschnitt für die hier präsentierte Analyse ist der 30.06.2021.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.2 Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

	CodeBreak 100	CRISP KRAS G12C^a
Mortalität		
Gesamtüberleben	x	x
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	x	x
Ansprechen	x	-
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30	x	-
EORTC QLQ-LC13	x	-
EQ-5D VAS	x	-
PGIC	x	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	x	-
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	x	-
PRO-CTCAE	x	-
<p>a: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events.</p>		

Mortalität

Als patientenrelevanter Endpunkt zur Darstellung der Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen.

Endpunkt Gesamtüberleben

a. Patientenrelevanz:

Die Verlängerung des Überlebens ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

b. Operationalisierung und Validität:

CodeBreak 100: Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als der Zeitraum vom Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache definiert.

CRISP KRAS G12C: Das Gesamtüberleben wurde als die Zeit zwischen dem Beginn einer bestimmten Therapielinie (Index Datum) und dem Tod jeglicher Ursache definiert.

Der Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist somit gegeben.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie CodeBreak 100 mit den patientenrelevanten Endpunkten PFS, Ansprechen (ORR, DCR, DOR) sowie Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIC) erfasst. Für die Sekundärdatenanalyse CRISP *KRAS* G12C liegen ausschließlich Ergebnisse zum Endpunkt PFS vor.

Endpunkt PFS

a. Patientenrelevanz:

Das Ziel der NSCLC-Behandlung ist die Verzögerung einer Progression der Erkrankung und das Aufrechterhalten bzw. die Verbesserung des derzeitigen Gesundheitszustands, da eine Progression in der Regel zu einer Therapieänderung mit neuen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führt (Blumenthal 2015). Ein PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik, beispielsweise infolge der Zunahme der Tumormasse, sondern in der Regel auch die Einleitung einer weiteren, häufig mit schweren Nebenwirkungen assoziierten antineoplastischen Therapie und beeinträchtigt damit die mit beiden Aspekten assoziierte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health-Related Quality of Life).

Die EMA sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) bewerten das PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens onkologischer Therapien herangezogen werden sollte (DGHO 2010; EMA 2020). In einer Patientenpräferenzstudie bei Patienten mit NSCLC wurde darüber hinaus gezeigt, dass das PFS ein entscheidendes Kriterium für die Therapieentscheidung ist, was die Relevanz des Endpunkts aus Perspektive der Patienten mit NSCLC bestärkt (Mühlbacher 2015).

Darüber hinaus ermöglicht das PFS eine Beurteilung der Effektivität einer Substanz unabhängig von Verzerrungen durch Cross-over. Progressionen (Therapieversagen), die üblicherweise einem Cross-over vorausgehen, sind ein PFS-Ereignis und führen dazu, dass die Beobachtung dieser Patienten für das PFS bereits vor dem Cross-over abgeschlossen ist.

b. Operationalisierung und Validität:

CodeBreak 100: Das PFS war als Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert. Der Krankheitsstatus wurde sowohl durch eine verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (BICR, blinded independent central review) als auch

durch den Prüfarzt anhand von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) (jeweils mit Kontrastmittel) gemäß RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt. Außerdem wurde die klinische Progression basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes anhand von Symptomen erfasst. Patienten ohne Krankheitsprogression, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zensiert (Tabelle 4-46).

Eine Progression gemäß RECIST v1.1 ist als mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen definiert, wobei die absolute Zunahme mindestens 5 mm betragen muss. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wurde ebenfalls als Progression gewertet.

CRISP KRAS G12C: Das PFS ist als die Zeit ab dem Beginn einer bestimmten Therapielinie bis zur ersten dokumentierten Tumorprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert. Patienten ohne Progression oder Tod in der jeweiligen Therapielinie wurden mit Beginn der nächsten Therapielinie zensiert. Das PFS gemäß CRISP-Register reflektiert die deutsche „Real-World“ Versorgung.

Im CRISP-Register erfolgte die Erfassung von Progressionen gemäß der Routinepraxis der teilnehmenden Ärzte.

Die Validität des Endpunkts PFS ist somit gegeben.

Endpunkt Ansprechen

Das Ansprechen auf die Therapie wurde in der Studie CodeBreak 100 als ORR (CR (komplettes Ansprechen) + PR (partielles Ansprechen)), DCR (CR + PR + SD (stabile Erkrankung) und DOR erfasst. Für die Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C liegen derzeit keine Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen vor.

a. Patientenrelevanz:

Das Erreichen eines objektiven Ansprechens (OR) ist mit einer deutlichen Tumorrückbildung (CR oder PR) assoziiert. Das Fortschreiten der Erkrankung, gemessen anhand bildgebender Verfahren, beeinflusst Therapieentscheidungen, die sowohl klinisch als auch für den Patienten unmittelbar relevant sind. Ein gutes Ansprechen auf die Therapie, abgebildet durch die ORR, bedeutet eine relevante Verringerung der Tumormasse, was mit einem positiven Einfluss auf die tumorbedingte Symptomatik und somit eines für den Patienten deutlich spürbaren verbesserten Befinden assoziiert ist (Cella 2005; Saad 2009; Sencan 2008). Das Abbilden des Tumorsprechens durch den Endpunkt ORR ist in der Onkologie anerkannt (Eisenhauer 2009; Johnson 2003; Therasse 2000). Das ORR wird auch von der FDA als valider Wirksamkeitsendpunkt herangezogen (FDA 2018).

Die DCR erfasst alle Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben und zusätzlich auch diejenigen, bei denen es zu einer Stabilisierung der Erkrankung

gekommen ist. Bei diesen Patienten ist in der Regel keine Änderung der Medikation angezeigt, wodurch neue therapiebedingte Nebenwirkungen vermieden werden. Die psychische und physische Belastung der Patienten ist, bedingt durch die Krankheitskontrolle, reduziert.

Die DOR ist für Patienten von Relevanz, da der Endpunkt den Zeitraum mit verringerten tumorbedingten Symptomen darstellt. Ein Ansprechen ist für den Patienten umso bedeutungsvoller, je länger es anhält. Das Befinden des Patienten ist in dieser Zeit deutlich verbessert.

Zusammenfassend wird die Patientenrelevanz des Endpunkts Ansprechen als bestätigt angesehen.

b. Operationalisierung und Validität:

ORR

CodeBreak 100: Die ORR wurde in der Studie CodeBreak 100 als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen eine bestätigte CR oder eine bestätigte PR erreichten, definiert. Die Beurteilung des Krankheitsstatus erfolgte zentral durch einen BICR entsprechend RECIST v1.1 auf Basis der Befunde bildgebender Verfahren (CT oder MRT, jeweils mit Kontrastmittel). Die CR und PR erforderten eine radiologische Bestätigung des Befundes nach ≥ 4 Wochen.

Gemäß RECIST v1.1 ist für eine CR die vollständige Rückbildung aller Zielläsionen, eine maximale Länge der kleinen Achse aller pathologischen Lymphknoten < 10 mm, das Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und die Normalisierung der Tumormarker erforderlich. Eine PR erfordert eine mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline.

DCR

CodeBreak 100: Die DCR ist als der Anteil der Patienten mit ORR (CR oder PR) oder mit SD gemäß RECIST v1.1 für \geq fünf Wochen entsprechend BICR definiert.

DOR

CodeBreak 100: Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Nachweis einer PR oder CR bis zur Progression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die DOR wird in der Population der Patienten mit ORR berechnet. Der Krankheitsstatus wurde gemäß RECIST v1.1 durch einen BICR bewertet.

Die Validität des Endpunkts Ansprechen ist somit gegeben.

Endpunkt Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie CodeBreak 100 mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS und PGIC erhoben. Für die

Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C liegen keine Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik vor.

a. Patientenrelevanz:

Die Symptomatik des NSCLC wird von Patienten im Alltag als stark belastend wahrgenommen, weshalb eine Stabilisierung oder Verbesserung der tumorbedingten Symptomlast für die Patienten von großer Relevanz ist (Dabisch 2014). Neben der tumorbedingten Symptomlast beeinträchtigen auch die therapiebedingten Nebenwirkungen die Aktivitäten des alltäglichen Lebens der Patienten häufig sehr stark, was sich in einer reduzierten Lebensqualität widerspiegelt (Iyer 2013). Physische Einschränkungen bedingt durch Metastasen oder zunehmende Tumormasse sowie medikamentös bedingte Nebenwirkungen wie Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen führen dazu, dass der Patient nicht mehr in der Lage ist, die für ein selbstständiges Leben notwendigen Tätigkeiten auszuführen. Darüber hinaus sorgen die physischen Einschränkungen sowie die psychische Belastung dafür, dass eine Teilnahme am normalen beruflichen und sozialen Leben für den Patienten immens erschwert wird (Wood 2019).

Die Patientenrelevanz der Endpunkte zur Symptomatik wird als bestätigt angesehen. Die Symptomatik gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30, des Lungenkarzinom-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 der EQ-5D VAS sowie des PGIC wurde vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (G-BA 2020a; G-BA 2021b).

b. Operationalisierung und Validität:

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

CodeBreak 100: Der EORTC QLQ-C30 ist ein multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten (Aaronson 1993; G-BA 2020b; G-BA 2021b; Nolte 2019). Er beinhaltet neben fünf Funktionsskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitszustand, die der Lebensqualität zugeordnet werden, drei symptomorientierte Skalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz) sowie darüber hinaus sechs weitere symptomorientierte Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung von Symptomen sowie Lebensqualität bei NSCLC Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert. (Aaronson 1993; Braun 2011; Hjermstad 1995; Teckle 2011)

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validierter, 13 Items umfassender Lungenkarzinom-spezifischer Fragebogen, der eine modulare Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 für die Verwendung in klinischen Studien zum Lungenkarzinom darstellt (Bergman 1994). Der EORTC QLQ-LC13 umfasst Lungenkarzinom-assoziierte Symptome (d.h. Husten, Hämoptysen (Bluthusten), Atemnot und Schmerzen) sowie Nebenwirkungen der

konventionellen Chemo- und Strahlentherapie (d. h. Haarausfall, Neuropathie, Mundschmerzen und Dysphagie (Schluckstörung)).

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Symptome dargestellt:

- EORTC QLQ-C30: Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö
- EORTC QLQ-LC13: Dysphagie, Atemnot, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund, Bluthusten (Hämoptysen)

Die Antworten zu den Symptomskalen der beiden Fragebögen wurden auf einer 4-stufigen Nominalskala vom Patienten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Ergebnisse der Skalen werden für die Auswertung linear auf Werten von 0 bis 100 transformiert. Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 entspricht ein niedrigerer Wert einer geringeren Symptomatik (Cocks 2007; Fayers 2001).

Für die Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 wurden die Veränderungen der einzelnen Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert mittels Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse ausgewertet. Hierfür wurden die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg betrachtet.

Weiterhin wurden Skalenwerte zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und -LC13 um ≥ 10 Punkte und um ≥ 15 Punkte untersucht. Der Schwellenwert von 10 Punkten wurde bereits mehrfach vom G-BA als klinisch relevant anerkannt und akzeptiert (G-BA 2017a; G-BA 2017b). Der Schwellenwert von 15 Punkten beruht auf den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den allgemeinen Methoden v6.1 (IQWiG 2022) sowie der Anpassung der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA 2021e). In der Studie CodeBreak 100 erfolgten deskriptive Analysen unter Angaben der Zahl der Patienten mit Ereignis und der medianen Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung (um ≥ 10 Punkte bzw. um ≥ 15 Punkte).

EQ-5D VAS

CodeBreak 100: Die VAS des EQ-5D ist ein etabliertes und valides generisches Instrument zur Messung der Veränderung des Gesundheitszustands bzw. des aktuellen Befindens der Patienten (Szende 2014). Die Patienten bewerten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100. Dabei steht ein Wert von 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand (EuroQol Research Foundation 2019).

Es wurden die Veränderungen der EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Hierfür wurden die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg betrachtet. Außerdem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte durchgeführt. Der Schwellenwert von 15 Punkten beruht auf den Vorgaben des IQWiG in den allgemeinen Methoden v6.1 (IQWiG 2022) sowie der Anpassung der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA 2021e). In der Studie CodeBreak 100 erfolgten deskriptive Analysen unter Angabe der Zahl der Patienten mit Ereignis und der medianen Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.

PGIC

CodeBreak 100: Bei NSCLC-Patienten wird der PGIC Fragebogen zur Erhebung der Symptome Husten, Atemnot und Schmerzen in der Brust genutzt, um die Interpretation der Veränderung der wichtigsten Lungenkarzinom-Symptome zu ermöglichen. Der Fragebogen wurde vom G-BA bereits in Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA 2019; G-BA 2021d).

Es wurden die Veränderungen der PGIC gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Hierfür wurden die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg betrachtet. Außerdem wurden nach einer linearen Transformation der Skalenwerte auf eine Skala von 0 bis 100 Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte durchgeführt (deskriptive Analysen unter Angaben der Zahl der Patienten mit Ereignis und des Medians). Für die Analyse wurden die Beobachtungen 4 ("ein bisschen schlechter") und 5 ("viel schlechter") als Verschlechterung gewertet und auf den Wert 100 gesetzt, um die Verschlechterung um 15 Punkte abbilden zu können. Der Schwellenwert von 15 Punkten beruht auf den Vorgaben des IQWiG in den allgemeinen Methoden v6.1 (IQWiG 2022) sowie der Anpassung der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA 2021e).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CodeBreak 100 mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität) erfasst. Für die Sekundärdatenanalyse CRISP *KRAS* G12C liegen keine Ergebnisse zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

a. Patientenrelevanz:

Eine direkt durch den Patienten berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patientenrelevanter therapeutischer Effekt. Dies wurde durch einen Rapid Report des IQWiG zum Thema bestätigt, in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein „direktes patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ beschrieben wurde (IQWiG 2011). Die Erhebung und Operationalisierung der Lebensqualität in klinischen Studien soll dabei mit anerkannten und validierten Messinstrumenten vorgenommen werden (EMA 2005; FDA 2009). Für

eine Therapie gilt dabei, dass sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nicht verschlechtern, sondern im besten Fall verbessern sollte (DGHO 2013).

b. Operationalisierung und Validität:

EORTC QLQ-C30

CodeBreak 100: Der EORTC QLQ-C30 wurde bereits im Rahmen des Endpunktes Symptomatik beschrieben. Im Rahmen der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und der globale Gesundheitszustand / Lebensqualität präsentiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Die Operationalisierung und Validität des EORTC QLQ-C30 wird unter dem Endpunkt Symptomatik dargestellt.

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für die Studie CodeBreak 100 UE und Ergebnisse zum PRO-CTCAE-Instrument (Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events) betrachtet. Für die Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C liegen keine Ergebnisse zur Endpunktkategorie Sicherheit vor.

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

a. Patientenrelevanz:

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind UE patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA VerFO ist eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen.

b. Operationalisierung und Validität:

CodeBreak 100: UE wurden für alle Patienten erfasst, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben. Es wurden alle UE nach Therapiebeginn, ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis von Sotorasib oder dem Datum des Studienendes, je nachdem, was früher eintrat, dokumentiert. Die Analyse erfolgte im Sicherheits-Analyse-Set (SAS, safety-analysis-set), alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Für den Endpunkt UE erfolgten in der Studie CodeBreak 100 deskriptive Analysen, die die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Auftreten des betreffenden Ereignisses aus Kaplan-Meier Analysen umfassten.

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie CodeBreak 100 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen
- Häufige UE (mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) SOC und PT
- Häufige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (≥ 5 % in einem Studienarm) nach MedDRA SOC und PT
- Häufige SUE (≥ 5 % in einem Studienarm) nach MedDRA SOC und PT
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse (AESI)
- Gesamtrate schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE von besonderem Interesse (SAESI, serious adverse event of special interest)
- Gesamtrate UE unter Ausschluss von Krankheitsprogressionsereignissen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Ausschluss von Progressionsereignissen
- Gesamtrate SUE unter Ausschluss von Progressionsereignissen

Progressionsereignisse sind definiert als benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasmen (inkl. Zysten und Polypen), maligne Lungenneoplasmen und Adenokarzinome. Unter Progressionsereignisse fallen alle durch BICR beurteilten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Krankheitsstatus inklusive Todesfälle.

UE von besonderem Interesse wurden im SAP der Studie CodeBreak 100 über folgende Standardized MedDRA Queries (SMQs) definiert:

Erkrankungen der Leber (hepatotoxische UE)

- Angeborene, familiäre, neonatale und genetische Erkrankungen der Leber
- Medikamentenbedingte Lebererkrankungen - umfassende Suche
- Speziell als alkoholbedingt gemeldete Lebererkrankungen
- Leberinfektionen
- Schwangerschaftsbedingte Lebererkrankungen

Erkrankungen der Niere (nephrotoxische UE)

- Akutes Nierenversagen
- Chronische Nierenerkrankung

Pneumonitis (Pneumonitis UE)

UE wurden gemäß dem standardisierten MedDRA (Version 23.0) kodiert und der Schweregrad nach National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 5.0) -Kriterien bewertet. Die Validität der Endpunkte zur Sicherheit ist somit gegeben.

Endpunkt PRO-CTCAE

Ergänzend zu den oben genannten Endpunkten werden für die Nutzenkategorie Sicherheit auch sicherheitsrelevante patientenberichtete Nebenwirkungen, basierend auf dem PRO (PRO, patient reported outcomes)-CTCAE System dargestellt.

a. Patientenrelevanz:

Der PRO-CTCAE ist ein Instrument zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen. Es wurde zur Bewertung der symptomatischen Toxizität bei Patienten in klinischen onkologischen Studien entwickelt. Der Fragebogen stellt eine Ergänzung zum CTCAE, dem Standard-Lexikon für die Meldung von UE in der Onkologie, dar. Die Patientenrelevanz der PRO-CTCAE ist deshalb als vergleichbar zu den UE einzustufen, da sie einen mittelbaren als auch einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben können. Die Patientenrelevanz des PRO-CTCAE wurde in früheren Verfahren bereits durch den G-BA anerkannt (G-BA 2021b).

b. Operationalisierung und Validität:

CodeBreak 100: Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek Version 1.0 besteht aus 124 Einzelfragen, die entwickelt wurden, um 78 symptomatische UE von Patienten mit Hilfe von ein bis drei Attributfragen (d. h. Häufigkeit, Schweregrad und / oder Störung der UE) zu erfragen (Basch 2014). Der Erfassungszeitraum für PRO-CTCAE sind die letzten sieben Tage. Der PRO-CTCAE wurde im Hinblick auf Konstruktvalidität, Test-Retest-Reliabilität und Item-Response getestet und validiert (Dueck 2015). Die 15 ausgewählten Fragen sind: Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals (Schweregrad, Beeinträchtigung), rissige Mundwinkel (Schweregrad), juckende Haut (Schweregrad), Taubheitsgefühl in Händen und Füßen (Schweregrad, Beeinträchtigung), Schmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung), Muskelschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung) und Gelenkschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung).

In der Studie CodeBreak 100 wurde die Veränderung des PRO-CTCAE-Werts gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM-Analyse ausgewertet. Hierfür wurden die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer

hinweg betrachtet. Außerdem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte durchgeführt (deskriptive Analysen unter Angabe der Zahl der Patienten mit Ereignis und der medianen Ereigniszeit). Dafür wurde die Originalskala (Skalenwerte von 1 bis 4) auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, um die Verschlechterung um 15 Punkte abbilden zu können. Der Schwellenwert von 15 Punkten beruht auf den Vorgaben des IQWiG in den allgemeinen Methoden v6.1 (IQWiG 2022) sowie der Anpassung der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA 2021e).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie mit Sotorasib in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Als post-hoc Sensitivitätsanalyse der Studie CodeBreak 100 wurde eine Betrachtung der UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen vorgenommen.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden in der Studie CodeBreak 100 Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-7 aufgeführten Merkmale durchgeführt.

Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen in der Studie CodeBreak 100

Merkmal	CodeBreak 100
Alter	< 65 vs. ≥ 65 Jahre
Anzahl der vorherigen Tumortherapien	1 vs. 2 vs. > 2
Vorausgegangene anti-PD-1 oder anti-PD-L1 Therapien	ja vs. nein
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie	ja vs. nein
Vorherige Platin-basierte Chemotherapie und vorherige anti-PD-1 oder anti-PD-L1 Therapie	ja vs. nein
PD-L1 Proteinexpression	< 1 % vs. ≥ 1 % < 50 % vs. ≥ 50 %
ECOG Performance-Status	0 vs. 1
Ethnie	weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Histopathologie	plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial
Metastasen	ja vs. nein
Lebermetastasen	ja vs. nein
Hirnmetastasen	ja vs. nein
Knochenmetastasen	ja vs. nein
Raucheranamnese	niemals vs. derzeit vs. früher
Region	Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1, vs.: versus.	

Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung im Studienprotokoll gewählt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
 - *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
 - *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
 - *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Dossier wurde ein nicht adjustierter indirekter Vergleich von Sotorasib mit der ZVT für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS auf der Basis der Ergebnisse der Studien CodeBreak 100 und CRISP KRAS G12C durchgeführt. Zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme wurden die Populationscharakteristika der beiden Vergleichskohorten deskriptiv gegenübergestellt. Die Ergebnisdarstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben und PFS umfasste neben der Angabe der endpunktspezifischen medianen Nachbeobachtungsdauer in den einzelnen Kohorten die Darstellung der Kaplan-Meier Schätzer für die mediane Überlebenszeit bzw. das mediane PFS. Diese Ergebnisse wurden für den nicht adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Als deskriptives Maß für den Unterschied zwischen den beiden Vergleichskohorten wurde die Differenz der medianen Überlebenszeiten (Gesamtüberleben bzw. PFS) dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CodeBreak 200	nein	ja	laufend	ca. 6,5 Jahre (geplant) Beginn: 04.06.2020 Datenschnitte Interimanalyse: ausstehend (ereignis- getriggert nach ca. 70 % der für die primäre PFS- Analyse geplanten Ereignisse) Primäre Analyse: ausstehend (ereignisgetriggert nach 230 PFS-Ereignissen)	<ul style="list-style-type: none"> • Sotorasib • Docetaxel
ca.: circa; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); ggf.: gegebenenfalls.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CodeBreak 200	Laufend, keine Ergebnisse vorhanden

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

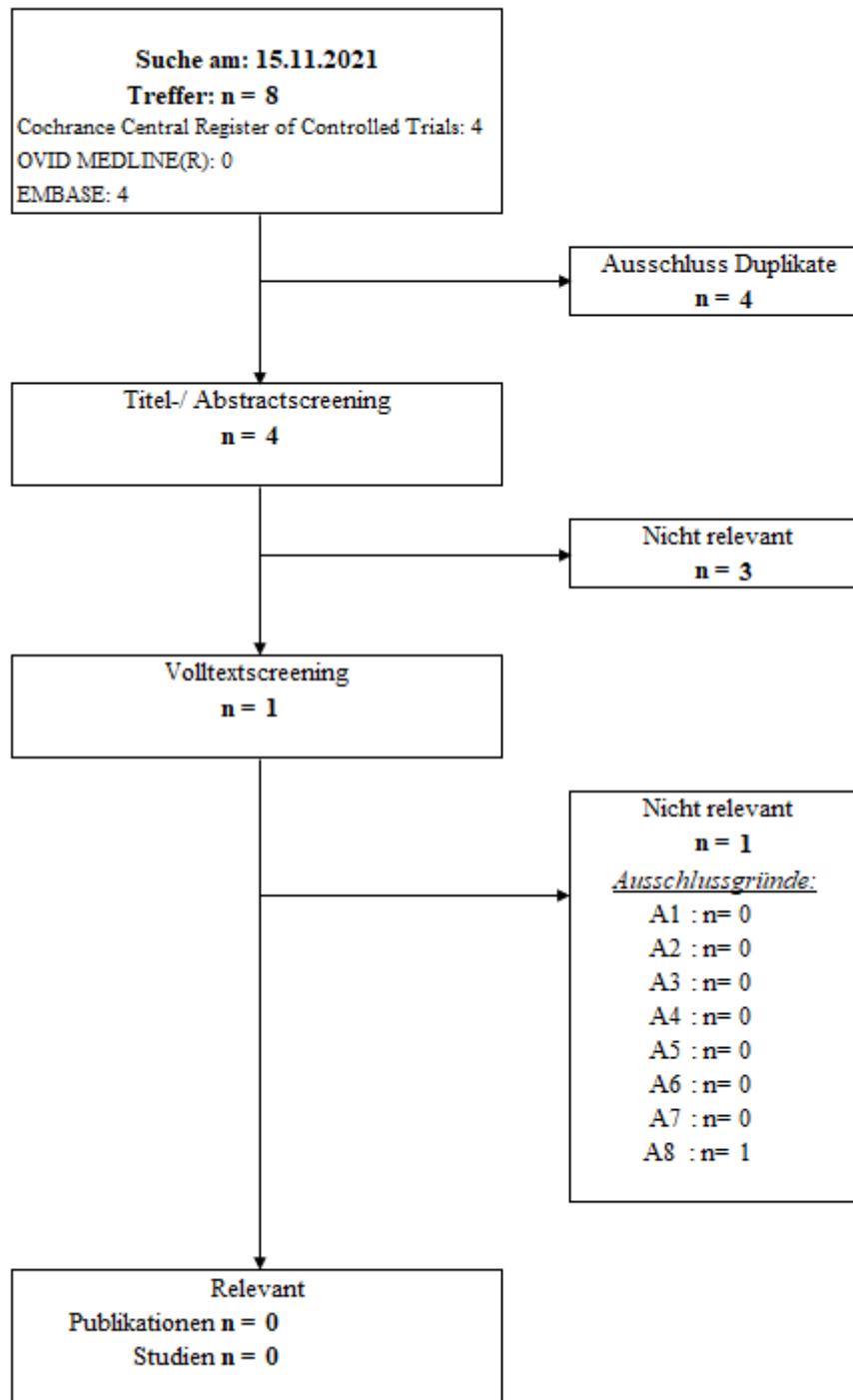


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 15.11.2021 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Sotorasib insgesamt acht Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien

(vgl. Abschnitt 4.2.2) wurde ein Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Insgesamt konnten keine relevanten RCT identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CodeBreak 200	ClinicalTrials.gov NCT04303780 (ClinicalTrialsGOV 2021c) EudraCT-Nummer 2019-003582-18 (EU-Clinical Trials Register 2020) WHO ICTRP NCT04303780 (WHO ICTRP 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sotorasib	Docetaxel	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-L13)	Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Gesundheitszustand (PGIS / PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30)	CTCAE-PRO	Nebenwirkungen

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Teilpopulation Als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
	Nicht zutreffend			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Da in diesem Abschnitt die weiteren Untersuchungen darzustellen sind, werden im Folgenden die Anforderungen für RCT aus Abschnitt 4.3.1.1 auf die weiteren Untersuchungen übertragen.

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CodeBreak 100	ja	ja	laufend	ca. 7 Jahre (geplant) Beginn: 27.08.2018 Datenschnitt: 01.09.2020 (primäre Analyse) Zusätzlicher Datenschnitt: 01.12.2020 (Anforderung der FDA) Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Visite des letzten Patienten geplant (voraussichtlich 2025)	• Sotorasib
ca.: circa; FDA: U.S. Food and Drug Administration; ggf.: gegebenenfalls.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

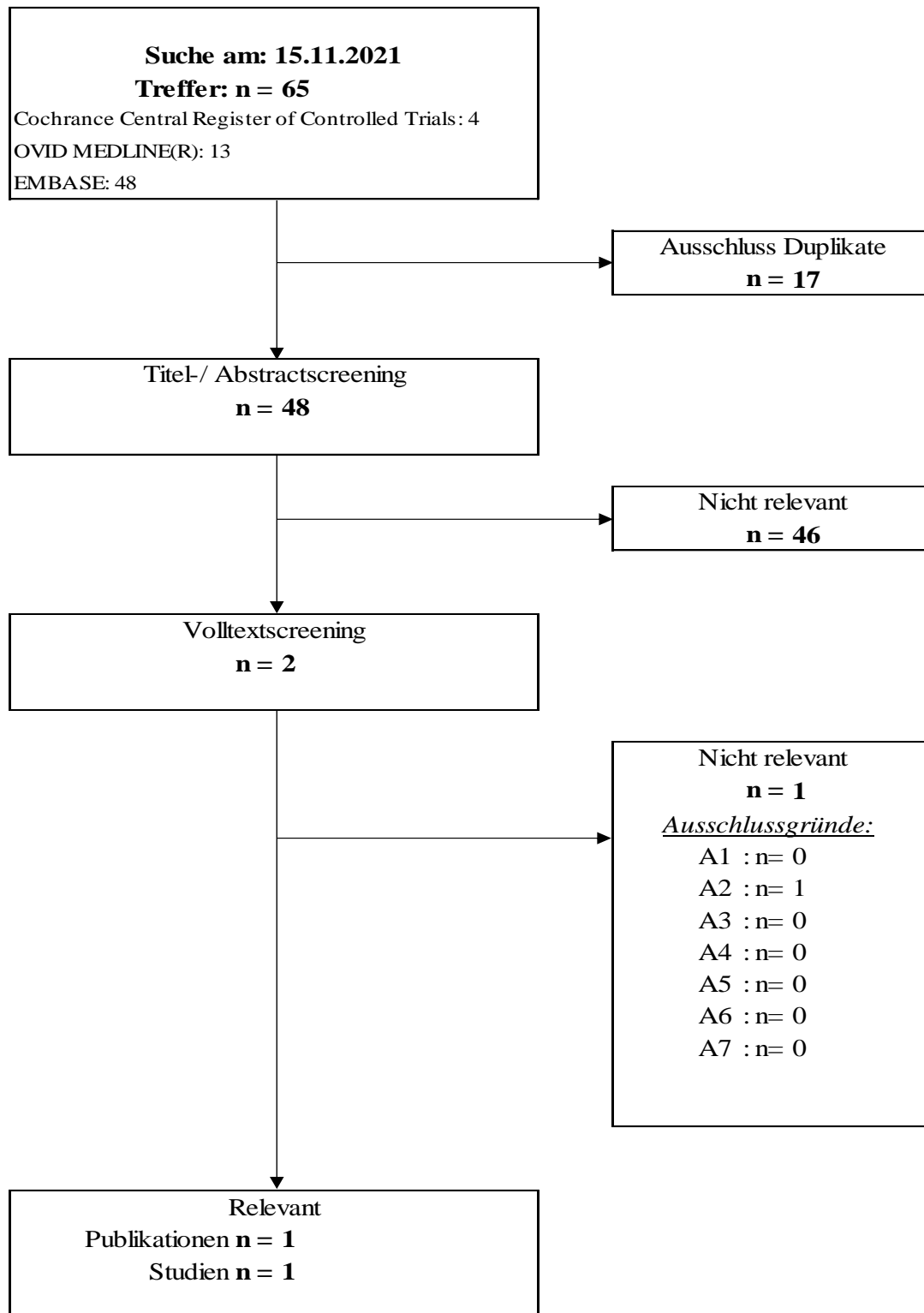


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 15.11.2021 nach weiteren Untersuchungen ergab für das zu bewertende Arzneimittel Sotorasib insgesamt 65 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden zwei Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Der im Volltext als relevant betrachtete Treffer ist die Publikation zur Studie CodeBreak 100 (Skoulidis 2021) (Abbildung 3).

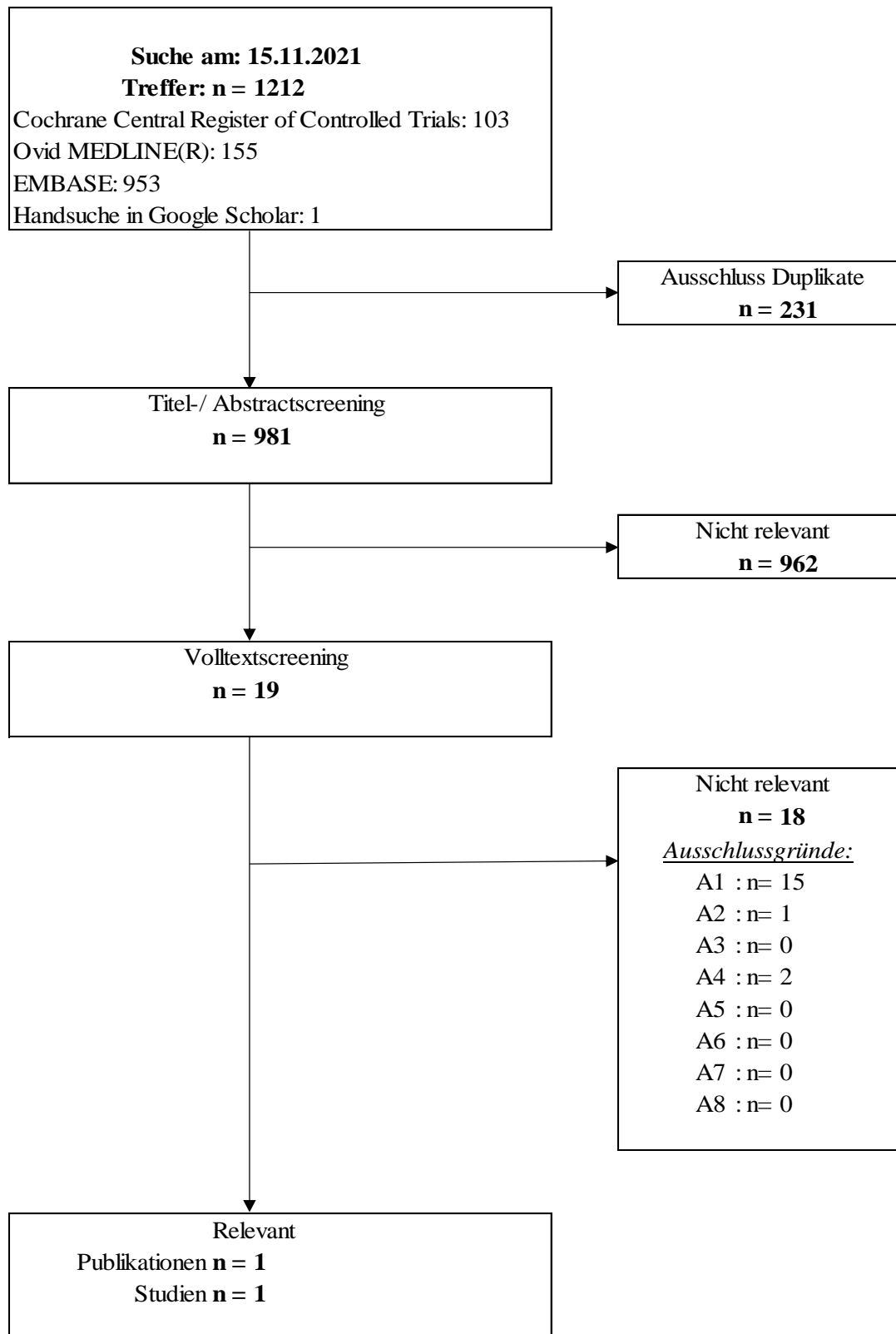


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen ZVTs

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 15.11.2021 ergab für die ZVTs insgesamt 1212 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden 19 Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Der im Volltext als relevant betrachtete Treffer ist das CRISP Studienregister (AIO 2021) (Abbildung 4).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Code Break 100	ClinicalTrials.gov NCT03600883 (ClinicalTrialsGOV 2021a) EU-CTR 2018-001400-11 (EU-Clinical Trials Register 2018) WHO ICTRP NCT03600883 (WHO ICTRP 2018)	ja	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CRISP- KRAS G12C ^b	ClinicalTrials.gov NCT02622581 (ClinicalTrialsGOV 2021b) ^c WHO ICTRP NCT02622581 (WHO ICTRP 2021) ^c	nein	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie.</p> <p>c: CRISP Registerstudie.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.11.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte Studien des pharmazeutischen Unternehmers 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Weitere Untersuchungen – zu bewertendes Arzneimittel						
CodeBreak 100	ja	ja	nein	ja [Amgen 2020a]	ja [ClinicalTrials.gov 2021a; EU-Clinical Trials Register 2018; WHO ICTRP 2018]	ja [Skoulidis 2021]
Weitere Untersuchungen – zweckmäßige Vergleichstherapie						
CRISP <i>KRAS</i> G12C ^e	nein	nein	ja	ja [AIO 2021]	ja [ClinicalTrials.gov 2021b; WHO ICTRP 2021]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CodeBreak 100 (Phase II)	Offen, nicht-kontrolliert	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation	Sotorasib 960 mg einmal täglich Gesamt (N=224), davon NSCLC (N=126) CRC (N=62) Andere Tumore (N=36)	Screening: 28 Tage Behandlung: Tägliche Gabe bis zur Krankheitsprogression, geplant: 6 bis 12 Monate, Nachbeobachtung: 3 Jahre Datenschnitt: 01.09.2020 (primäre Analyse) Zusätzlicher Datenschnitt: 01.12.2020 (Anforderung der FDA, ungeplant) Finaler Datenschnitt: Nach der letzten Visite des letzten Patienten geplant (Voraussichtlich im Jahr 2025)	59 Studienzentren: Deutschland, USA, Kanada, Frankreich, Belgien, Schweiz, Österreich, Japan, Südkorea, Australien, Brasilien, Spanien, Rumänien, Ungarn, Griechenland Zeitraum: 8/2019 - laufend	Primärer Endpunkt: ORR Sekundäre Endpunkte: DOR, DCR, TTR, PFS, OS, 6- und 12-Monats-PFS, 12-Monats-OS, Karzinom-spezifische Symptome, HRQoL, UE
CRISP <i>KRAS</i> G12C ^a	Offen, nicht-kontrolliert, nicht-interventionell, retrospektiv	Erwachsene Patienten mit NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C Mutation, ECOG 0 / 1 in den Stadien IV oder IIIB / C	Patientenindividuelle Therapie Zweitlinie (N=62)	Beginn: 17.12.2015 Patienteneinschluss bis 30.06.2020 Beobachtungsende: 30.06.2021	Bis Juni 2021 167 aktive Studienzentren in ganz Deutschland (Krebszentren, zertifizierte Lungenzentren und -kliniken sowie niedergelassene Onkologen)	Endpunkte: OS, PFS

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie.</p> <p>CRC: Kolorektales Karzinom (Colorectal Cancer); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ect.: et cetera; FDA: U.S. Food and Drug Administration; ggf.: gegebenenfalls; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate) ; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: AIO 2021; Amgen 2020a</p>						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie	Alle Patienten	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
CodeBreak 100	960 mg Sotorasib (8 Tabletten à 120 mg, einmal täglich), oral, kontinuierlich*	NSCLC-Patienten: Nach Progression unter anti- PD-1 / anti-PD-L1-Immuntherapie UND/ODER Platin-basierter Kombinations-Chemotherapie.
CRISP <i>KRAS</i> G12C ^a	Patientenindividuelle Therapie:** <u>Zweitlinie:</u> NIV: 15 RAM+DOC: 9 PBZ: 8 ATZ: 5 NIN+DOC: 5 CAR+PEM: 3 DOC: 3 CAR+PAC+BEV: 2 CIS: 2	NSCLC-Patienten: Nach Progression unter anti- PD-1 / anti-PD-L1-Immuntherapie UND/ODER Platin-basierter Kombinations-Chemotherapie. Alle <i>KRAS</i> G12C-Patienten des CRISP- Registers mit ECOG 0 / 1, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben.
<p>a: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie.</p> <p>* In diesem Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Phase II mit der zulassungsrelevanten Dosis von 960 mg / Tag dargestellt.</p> <p>** Angegeben sind alle Therapien, die ≥ 2 Patienten erhalten haben. Darüber hinaus wurden in der Zweitlinie folgende Therapien bei jeweils einem Patienten eingesetzt: CAR+NAB; CAR+PAC; CIS+VIN; NIN+NIV; PAC; PAC+GEM; PBZ+CAR+PEM; PBZ+PEM.</p> <p>ATZ: Atezolizumab; BEV: Bevacizumab; CAR: Carboplatin; CIS: Cisplatin; DOC: Docetaxel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEM: Gemcitabin; ggf.: gegebenenfalls; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mg: Milligramm; NAB: Nab-Paclitaxel; NIN: Nintedanib; NIV: Nivolumab; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PAC: Paclitaxel; PBZ: Pembrolizumab; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PEM: Pemetrexed; RAM: Ramucirumab; VIN: Vinorelbin; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: AIO 2021; Amgen 2020a</p>		

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

Charakteristikum	Studie CodeBreak 100	CRISP Register
	NSCLC – SAS^a N=126	CRISP <i>KRAS</i> G12C^b N=62
Geschlecht, n (%)		
Männlich	63 (50,0)	30 (48,4)
Weiblich	63 (50,0)	32 (51,6)

Charakteristikum	Studie CodeBreak 100	CRISP Register
	NSCLC – SAS ^a N=126	CRISP KRAS G12C ^b N=62
Ethnie, n (%)		
Asiatisch	19 (15,1)	k.A.
Schwarz	2 (1,6)	
Weiß	103 (81,7)	
Andere	2 (1,6)	
Alter, Jahre		
Mittelwert (StD)	62,9 (9,3)	63,9 (9,3)
Median	63,5	64,5
Min, Max	37,0, 80,0	k.A.
Altersgruppen, n (%)		
18-64 Jahre	67 (53,2)	32 (51,6)
65-74 Jahre	49 (38,9)	k.A.
≥ 65 Jahre	k.A.	30 (48,4)
≥ 75 Jahre	10 (7,9)	5 (8,1)
ECOG-Stadium, n (%)		
0	38 (30,2)	22 (35,5)
1	88 (69,8)	40 (64,5)
≥ 2	0	0
Unknown / missing	0	0
Gewicht, kg		
Mittelwert (StD)	71,1 (17,1)	k.A.
Median	70,7	
Min, Max	36,8, 122,7	
Körpergröße, cm		
Mittelwert (StD)	167,8 (9,2)	k.A.
Median	168,8	
Min, Max	146,0, 188,0	
Vorausgegangene Therapielinien, n (%)		
0	0	0
1	54 (42,9)	62 (100,0)
2	44 (34,9)	0
3	28 (22,2)	0
≥ 4	0	0
Median	2	1
Vorausgegangene Therapie, n (%) ^{c, d}		
Chemotherapie	115 (91,3)	54 (87,0)
Platinbasiert	113 (89,7)	53 (85,0)
Immuntherapie	116 (92,1)	20 (32,0)
Checkpoint-Inhibitor	116 (92,1)	20 (32,0)
Anti-PD-1 / PD-L1	115 (91,3)	20 (32,0)
Platinbasierte Chemotherapie + Anti-PD-1 / PD-L1 ^e	102 (81,0)	14 (23,0)
Hormontherapie	0	0
Biologika (targeted)	30 (23,8)	7 (11,0)
Anti-VEGF	25 (19,8)	6 (10,0)
Zielgerichtete kleine Moleküle	9 (7,1)	0
Andere	1 (0,8)	1 (2,0)

Charakteristikum	Studie CodeBreak 100	CRISP Register
	NSCLC – SAS ^a N=126	CRISP KRAS G12C ^b N=62
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose, n (%) ^f		
Stadium I	11 (8,7)	k.A.
Stadium II	14 (11,1)	
Stadium III	22 (17,5)	
Stadium IV	78 (61,9)	
Fehlend	1 (0,8)	
Krankheitsstadium beim Screening / Registereinschluss, n (%) ^f		
Stadium I	0	0
Stadium II	0	0
Stadium III	5 (4,0)	1 (1,6)
Stadium IV	121 (96,0)	61 (98,4)
Histologische Differenzierung, n (%)		
Gut differenziert	6 (4,8)	k.A.
Moderat differenziert	15 (11,9)	
Kaum differenziert	24 (19,0)	
Undifferenziert	0	
Unbekannt	81 (64,3)	
PD-L1-Proteinexpression, n (%)		
< 1 %	33 (26,2)	7 (11,3)
≥ 1 % und < 50 %	24 (19,0)	18 (29,1)
≥ 50 %	35 (27,8)	11 (17,7)
Unbekannt	34 (27,0)	26 (41,9)
Histologischer Typ, n (%)		
Plattenepithel	1 (0,8)	0
Plattenepithelkarzinom	1 (0,8)	0
Nicht-Plattenepithel	125 (99,2)	62 (100)
Adenokarzinom	120 (95,2)	59 (95,2)
Gallertartig	8 (6,3)	k.A.
Großzellig	3 (2,4)	1 (1,6)
Bronchoalveolar	2 (1,6)	k.A.
Andere	0	2 (3,2)

Charakteristikum	Studie CodeBreak 100	CRISP Register
	NSCLC – SAS ^a N=126	CRISP KRAS G12C ^b N=62
Mutationen, n (%) ^g		
ALK	k.A.	3 (4,8)
ATM	1 (0,8)	k.A.
BRAF	1 (0,8)	1 (1,6)
CTNNB1	1 (0,8)	k.A.
EGFR	3 (2,4)	2 (3,2)
FBXW7	1 (0,8)	k.A.
GNAS	2 (1,6)	k.A.
KEAP1	1 (0,8)	k.A.
KIT	1 (0,8)	k.A.
KRAS	126 (100,0)	62 (100)
MET	2 (1,6)	5 (8,1)
MYC	1 (0,8)	k.A.
NTRK	k.A.	1 (1,6)
PIK3CA	2 (1,6)	k.A.
RB1	1 (0,8)	k.A.
RET	k.A.	2 (3,2)
ROS	k.A.	2 (3,2)
SMARCA4	1 (0,8)	k.A.
SMARCB1	1 (0,8)	k.A.
STK 1	7 (5,6)	k.A.
TP53	13 (10,3)	18 (29,0)
Metastasiert, n (%)		
Ja	122 (96,8)	61 (98,4)
Nein	4 (3,2)	1 (1,6)
Anzahl der Körperregionen mit Metastasen, n (%)		
0	4 (3,2)	1 (1,6)
1	51 (40,5)	35 (56,5)
2	30 (23,8)	14 (22,6)
3	24 (19,0)	4 (6,5)
> 3	17 (13,5)	8 (12,9)
Lebermetastasen	26 (20,6)	6 (9,7)
Hirnmetastasen	26 (20,6)	20 (32,3)
Knochenmetastasen	61 (48,4)	22 (35,5)
Raucher-Anamnese, n (%)		
Nie	6 (4,8)	3 (4,8)
Aktuell	15 (11,9)	19 (30,6)
Früher	102 (81,0)	34 (54,8)
Unbekannt	3 (2,4)	6 (9,7)
Region, n (%)		
Nordamerika	79 (62,7)	0
Europa	30 (23,8)	62 (100,0)
Asien	12 (9,5)	0
Rest der Welt	5 (4,0)	0

Charakteristikum	Studie CodeBreak 100	CRISP Register
	NSCLC – SAS ^a N=126	CRISP KRAS G12C ^b N=62
Bestes Ansprechen auf die letzte Therapielinie, n (%)		
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (0,8)	k.A.
Teilweises Ansprechen (PR)	12 (9,5)	
Krankheitsstabilisierung (SD)	33 (26,2)	
Progressive Erkrankung (PR)	48 (38,1)	
Nicht auswertbar	1 (0,8)	
Unbekannt	27 (21,4)	
Fehlend	4 (3,2)	
(Zentral) bestätigtes KRAS G12C (Gewebe), n (%)		
Positiv	125 (99,2)	62 (100,0)
Negativ	0	0
Unbekannt	1 (0,8)	0
<p>a: Dargestellt wird ausschließlich die Gesamtpopulation der CodeBreak 100 Studie, da über 80 % (N=102 (81 %)) der eingeschriebenen Patienten der 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 (G-BA 2021a)) angehören. Die 80 %- Regel findet entsprechend Anwendung (IQWiG 2022).</p> <p>b: Sekundärdatenanalyse aufbauend auf der CRISP Registerstudie. Aufgrund geringer Patientenzahlen (N=62) wird von einer Auftrennung in Teilpopulationen (G-BA 2021a) abgesehen.</p> <p>c: Patienten können gleichzeitig mehreren Therapiegruppen angehören (Therapiegruppen nicht disjunkt).</p> <p>d: Jeder Patient in CodeBreak 100 konnte mehrere vorherige Therapien erhalten haben.</p> <p>e: Platin-haltige Chemotherapie und Anti-PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination oder in Sequenz.</p> <p>f: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8 (Union for International Cancer Control).</p> <p>g: Basierend auf den verfügbaren Daten in den Studienzentren, wie im CRF eingetragen.</p> <p>cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; k.A.: keine Angabe; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; Max: Maximum; Min: Minimum; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); StD: Standardabweichung (standard deviation); UICC: Union for International Cancer Control; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor).</p> <p>Quelle: AIO 2021; Amgen 2020a</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Nutzenbewertung von Sotorasib wurde die offene, nicht kontrollierte Phase II Zulassungsstudie CodeBreak 100 sowie die *KRAS* G12C-Population aus dem CRISP-Register herangezogen.

Patientenpopulation CodeBreak 100 und CRISP *KRAS* G12C

In die Studie CodeBreak 100 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit pathologisch dokumentiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Malignom mit *KRAS* G12C-Mutation eingeschlossen. NSCLC-Patienten mussten darüber hinaus nach Erhalt einer anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Immuntherapie (falls nicht kontraindiziert) und / oder einer platinbasierten Chemotherapie (falls nicht kontraindiziert) sowie im Falle von nachgewiesenen onkogenen „Treiber“-Mutationen (z.B. EGFR, ALK oder ROS1) einer zielgerichteten Therapie eine Progression aufgewiesen haben. Auf eine Unterteilung der Studienpopulation in die vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Teilpopulationen wird verzichtet, da 81 % (N=102/126) der eingeschlossenen NSCLC-Patienten der Teilpopulation C angehören (erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC 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 (G-BA 2021a)). Die 80 %-Regel findet entsprechend Anwendung (IQWiG 2022).

Das CRISP Register beschreibt die Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC (Stadium I bis IV) oder SCLC (Stadium I bis IV) in Deutschland. Die auf diesem Register aufsetzende Sekundärdatenanalyse, im Folgenden als CRISP *KRAS* G12C Studie (AIO 2021) bezeichnet, beschreibt das Gesamtüberleben sowie das PFS bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und *KRAS* G12C Mutation. Diese Patienten bilden die Vergleichskohorte für die vorliegende Nutzenbewertung. Aufgrund der geringen Patientenzahl (N=62) für die jeweiligen Teilpopulationen wird ebenfalls von einer Auftrennung (G-BA 2021a) abgesehen und ausschließlich die Gesamtpopulation dargestellt.

Die demographischen (Alter, Geschlecht) und klinischen Charakteristika (ECOG-Performance Status, NSCLC-Krankheitsstadium bei Screening bzw. Registereinschluss, PD-L1-Proteinexpression, histologischer Typ, Metastasierungsmuster) der Patienten von CodeBreak 100 und der CRISP *KRAS* G12C-Population sind vergleichbar (Tabelle 4-39).

Intervention und Vergleichstherapie CodeBreak 100 und CRISP *KRAS* G12C

Alle Patienten der Phase II Studie CodeBreak 100 erhielten 960 mg Sotorasib einmal täglich ohne Unterbrechung, d. h. ohne geplante medikationsfreie Tage. Die geplante Beobachtungsdauer der Patienten betrug vier Jahre (Screening: 28 Tage, Studienbehandlung: 6 bis 12 Monate, Langzeitnachbeobachtung: 3 Jahre).

Die CRISP *KRAS* G12C-Population erhielt vorrangig eine patientenindividuelle, in Deutschland übliche NSCLC-Zweitlinientherapie mit den Wirkstoffen Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Nab-Paclitaxel, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, Pemetrexed oder Ramucirumab als Mono- oder Kombinationstherapie.

Vergleich CodeBreak 100 und CRISP *KRAS* G12C

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sotorasib wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber einer patientenindividuellen Therapie auf der Basis der *KRAS* G12C Kohorte des CRISP Registers durchgeführt. Hierfür wurde die Gesamtpopulation der CodeBreak 100 Studie für die Teilpopulation C herangezogen und mit der *KRAS* G12C-Population aus CRISP verglichen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt in der Studie CodeBreak 100 war die objektive Ansprechrate (ORR; CR + PR), gemessen mit CT oder MRT, beurteilt entsprechend RECIST 1.1 durch einen BICR.

Sekundäre Endpunkte waren Ansprechen, PFS, Gesamtüberleben, 6- und 12-Monate-PFS, das 12-Monate-Gesamtüberleben und UE. Explorative Endpunkte waren krankheitsassoziierte Symptome (gemäß EORTC QLQ-C30, PRO-CTCAE und GP5 aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)) und die HRQoL (gemäß EORTC QLQ-C30) sowie krankheitsspezifische Module (EORTC QLQ-LC13, NSCLC SAQ, Patient Global Impression of Severity (PGIS), PGIC).

Endpunkte der CRISP *KRAS* G12C Studie waren das Gesamtüberleben und PFS.

Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie CodeBreak 100 erfolgte am 01.09.2020. Ein weiterer Datenschnitt (nur für Gesamtüberleben, PFS, ORR und DOR) wurde am 01.12.2020 auf Anforderung der FDA durchgeführt. Der finale Datenschnitt ist nach der letzten Visite des letzten Patienten geplant (voraussichtlich im Jahr 2025). Da der Datenschnitt vom 01.12.2020 in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum primären Datenschnitt liegt, wird dieser ausschließlich im Anhang 4-G dargestellt.

Der Patienteneinschluss in die CRISP *KRAS* G12C Studie erfolgte bis zum 30.06.2020. Der Datenschnitt für die hier präsentierte Analyse ist der 30.06.2021.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Patienten der Studie CodeBreak 100 entsprechen den Charakteristika der in Deutschland behandelten NSCLC-Patienten, wie der Vergleich der Studienpatienten mit der CRISP *KRAS* G12C-Population bestätigt (Tabelle 4-39). Darüber hinaus erfolgte die Zweitlinienbehandlung dieser Patienten entsprechend den internationalen, auch in Deutschland gültigen, Leitlinien für Patienten mit NSCLC. Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 100 lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Bei dem CRISP-Register handelt es sich um Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Die CRISP KRAS G12C Studie bildet den deutschen Versorgungskontext daher unmittelbar ab.

In der nachfolgenden Tabelle 4-40 sind die Informationen zu Behandlungsdauer sowie der Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, Symptomatik und Lebensqualität der CodeBreak 100 Studie sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS der CRISP KRAS G12C Studie aufgeführt. Die in der CodeBreak 100 Studie präsentierten Analysen zu UE beziehen sich auf „treatment emergent“ UE, also auf Ereignisse, die zwischen der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Beobachtungsdauer entspricht somit der Expositionsdauer + 30 Tage bzw. dem Zeitraum von der ersten Dosis bis zur letzten Nachbeobachtung.

Tabelle 4-40: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für die Endpunkte, Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, Symptomatik und Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

	CodeBreak 100 ^a	CRISP KRAS G12C
Behandlungsdauer (in Monaten)		
N	126	
Median [Min; Max]	5,5 [0,2; 11,9]	n.v.
Mittelwert (StD)	5,8 (3,4)	
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
Gesamtüberleben^a		
N	126	62
Median [95 %-KI]	9,3 [9,0; 9,5]	18,3 [12,9; 22,4]
PFS^a		
N	123	62
Median [95 %-KI]	8,3 [8,2; 8,3]	18,3 [12,9; 22,4]
Ansprechen		
N	123	
Median [95 %-KI]	6,9 [5,6; 7,0]	n.v.
EORTC QLQ-C30^b		
N	94	
Median [Min; Max]	4,2 [0,3; 11,7]	n.v.
Mittelwert (StD)	4,8 (3,0)	
EORTC QLQ-LC13^b		
N	86	
Median [Min; Max]	4,2 [0,3; 11,7]	n.v.
Mittelwert (StD)	4,8 (3,0)	

	CodeBreak 100 ^a	CRISP KRAS G12C
EQ-5D-VAS^b		
N	86	
Median [Min; Max]	4,2 [0,3; 11,7]	n.v.
Mittelwert (StD)	4,8 (3,0)	
PGIC^b		
N	56	
Median [Min; Max]	8,4 [3,3; 11,7]	n.v.
Mittelwert (StD)	7,5 (2,0)	
a: Datenschnitt: 01.09.2020. b: Nur Patienten mit Baseline und einem weiteren Beobachtungszeitpunkt sind in die Analyse eingeschlossen. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n.v.: nicht vorhanden; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; PGIC: Patient Global Impression of Change; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); StD: Standardabweichung (standard deviation). Quellen: AIO 2021; Amgen 2020a; Amgen 2021c		

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel / ZVT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
CodeBreak 100	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja
CRISP KRAS G12C	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CodeBreak 100

Bei der Studie CodeBreak 100 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Sotorasib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien auf Studienebene grundsätzlich nicht bewertet.

CRISP KRAS G12C

Bei der vorgelegten Studie CRISP KRAS G12C, die auf dem prospektiven deutschen CRISP-Register aufsetzt, handelt es sich um die beste verfügbare Evidenz, um Sotorasib mit der ZVT zu vergleichen. Das Verzerrungspotenzial wird für retrospektive Studien auf Studienebene grundsätzlich nicht bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität		HRQoL	Sicherheit
	Gesamtüberleben	PFS	Ansprechen ^a	Symptomatik		
CodeBreak 100	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CRISP KRAS G12C	ja	ja	nein	nein	nein	nein

a: Der Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Operationalisierungen objektive Ansprechrates (ORR, CR+PR), Krankheitskontrolle (DCR, CR+PR+SD) und Dauer des Ansprechens (DOR).
 CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); SD: stabile Erkrankung (Stable Disease).

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	Zeit in Monaten ab Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, von Studienabbrechern oder von Lost-to-follow-up-Studienteilnehmern zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.
CRISP KRAS G12C	Zeit in Monaten ab Studieneinschluss bis zum Tod jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt des letzten Kontakts nicht verstorben waren.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja
CRISP KRAS G12C	nein	ja	ja	ja

a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch SAS ersetzt.
ITT: Intention-To-Treat; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog.

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist anhand objektiver Kriterien bestimmbar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studien CodeBreak 100 sowie CRISP KRAS G12C als niedrig zu bewerten ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100 vs. CRISP KRAS G12C							
Endpunkt	Sotorasib ^b (CodeBreak 100; SAS)			KRAS G12C-Kohorte ^c (CRISP Register)			Sotorasib vs. KRAS G12C- Kohorte
	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Patienten mit Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Absolute Differenz (Monate)
Gesamtüberleben	126	48 (38,1)	12,0 [9,5; n.b.]	62	34 (54,8)	9,2 [7,2; 12,0]	2,8

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten.
b: Datenschnitt: 01.09.2020.
c: Umfasst Daten zu allen KRAS G12C-Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben und den ECOG Status 0 oder 1 aufwiesen. Folgende Therapien wurden in der Analyse gepoolt:
Zweitlinie: NIV: 15 (24,2 %); RAM+DOC: 9 (14,5 %); PBZ: 8 (12,9 %); ATZ: 5 (8,1 %); NIN+DOC: 5 (8,1 %); CAR+PEM: 3 (4,8 %); DOC: 3 (4,8 %); CAR+PAC+BEV: 2 (3,2 %); CIS 2 (3,2 %)
Angabe sind alle Therapien, die ≥ 2 Patienten erhalten haben.
ATZ: Atezolizumab; BEV: Bevacizumab; CAR: Carboplatin; CIS: Cisplatin; DOC: Docetaxel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; n.b.: nicht bestimmbar; NIV: Nivolumab; NIN: Nintedanib; PAC: Paclitaxel; PBZ: Pembrolizumab; PEM: Pemetrexed; RAM: Ramucirumab; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); vs.: versus.
Quelle: AIO 2021; Amgen 2020a

In der Gesamtpopulation der Studie CodeBreak 100 verstarben bis zum ersten Datenschnitt insgesamt 48 von 126 Patienten (38,1 %). Die mediane Überlebensdauer betrug 12,0 Monate (95 %-KI: [9,5; n.b.]) (Tabelle 4-45, Abbildung 5).

In der CRISP KRAS G12C-Population verstarben 34 von 62 Patienten (54,8 %). Die mediane Überlebensdauer betrug 9,2 Monate (95 %-KI: [7,2; 12,0]) (Tabelle 4-45).

Patienten, die mit Sotorasib behandelt wurden, hatten somit eine um 2,8 Monate längere mediane Überlebenszeit als die Patienten der CRISP-Vergleichskohorte.

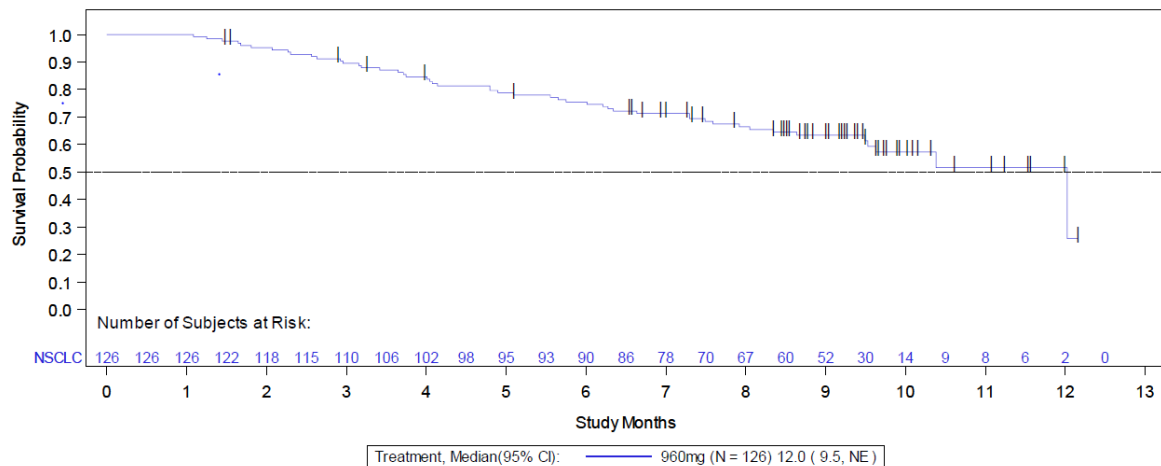


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – Studie CodeBreak 100,

Datenschnitt: 01.09.2020

NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval)

Quelle: Amgen 2020a

Übertragbarkeit der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	<p>Zeit in Monaten ab Studieneinschluss bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die Erfassung einer Progression erfolgte durch eine BICR basierend auf CT oder MRT gemäß RECIST 1.1:</p> <p><u>Krankheitsprogression</u>: Relative Zunahme um mindestens 20 % und absolute Zunahme um 5 mm der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur geringsten Summe während der Studie oder die Entwicklung einer oder mehrerer neuer Läsionen.</p> <p>Studienteilnehmer ohne Krankheitsprogression, die nicht verstorben waren und auch keine neue antineoplastische Therapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten BICR zensiert. Patienten, die auf eine neue antineoplastische Therapie umgestellt wurden, wurden zum letzten BICR vor oder zum Start der neuen Therapie zensiert. Bei Progression / Tod nach mehr als einer aufeinanderfolgenden verpassten Untersuchung erfolgte die Zensierung zum letzten BICR mit dokumentierter Nicht-Progression vor den verpassten Untersuchungen. Patienten ohne post Baseline-Tumorbeurteilung wurden zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p>
CRISP KRAS G12C	<p>Zeit in Monaten ab Studieneinschluss bis zur Tumorprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Teilnehmer ohne Progression oder Tod in der entsprechenden Therapielinie wurden zum Zeitpunkt des Beginns der nächsten Therapielinie oder zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Kontaktes, je nachdem was sich zuerst ereignete, zensiert.</p>
<p>BICR: verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (blinded independent central review); CT: Computertomographie; mm: Millimeter; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MRT: Magnetresonanztomographie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja
CRISP <i>KRAS</i> G12C	nein	ja	ja	ja

a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch FAS ersetzt.
ITT: Intention-To-Treat; FAS: Full-Analysis-Set; *KRAS*: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog.

Um einer möglichen Verzerrung durch das Studiendesign entgegenzuwirken, wurde der Endpunkt PFS durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST-Kriterien), sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS für die Studie CodeBreak 100 als niedrig zu bewerten ist. Für die Studie CRISP *KRAS* G12C wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS aufgrund der retrospektiven Studiendurchführung sowie der fehlenden Beurteilung durch ein unabhängiges Komitee als hoch angesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100 vs. CRISP <i>KRAS</i> G12C							
Endpunkt	Sotorasib ^b (CodeBreak 100, FAS)			<i>KRAS</i> G12C-Kohorte ^c (CRISP Register)			Sotorasib vs. <i>KRAS</i> G12C- Kohorte
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Absolute Differenz (Monate)
PFS	123	70 (56,9)	6,7 [4,9; 8,1]	62	48 (77,4)	4,1 [2,5; 5,7]	2,6

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten.
b: Datenschnitt: 01.09.2020.
c: Umfasst Daten zu allen *KRAS* G12C-Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben und den ECOG Status 0 oder 1 aufwiesen. Folgende Therapien wurden in der Analyse gepoolt:
Zweitlinie: NIV: 15 (24,2 %); RAM+DOC: 9 (14,5 %); PBZ: 8 (12,9 %); ATZ: 5 (8,1 %); NIN+DOC: 5 (8,1 %); CAR+PEM: 3 (4,8 %); DOC: 3 (4,8 %); CAR+PAC+BEV: 2 (3,2 %); CIS: 2 (3,2 %).
Angegeben sind alle Therapien, die ≥ 2 Patienten erhalten haben.

ATZ: Atezolizumab; BEV: Bevacizumab; CAR: Carboplatin; CIS: Cisplatin; DOC: Docetaxel; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NIV: Nivolumab; NIN: Nintedanib; PAC: Paclitaxel; PBZ: Pembrolizumab; PEM: Pemetrexed; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RAM: Ramucirumab; vs.: versus.
 Quelle: AIO 2021; Amgen 2020a

In der Studie CodeBreak 100 hatten bis zum ersten Datenschnitt insgesamt 70 von 123 Patienten (56,9 %) ein PFS-Ereignis. Das mediane PFS betrug 6,7 Monate (95 %-KI: [4,9; 8,1]) (Tabelle 4-48, Abbildung 6).

Im Vergleich hatten in der CRISP *KRAS* G12C-Population 48 von 62 Patienten (77,4 %) ein PFS-Ereignis. Das mediane PFS betrug 4,1 Monate (95 %-KI: [2,5; 5,7]) (Tabelle 4-48).

Patienten, die mit Sotorasib behandelt wurden, hatten somit ein um 2,6 Monate längeres medianes PFS als die Patienten der CRISP-Vergleichskohorte.

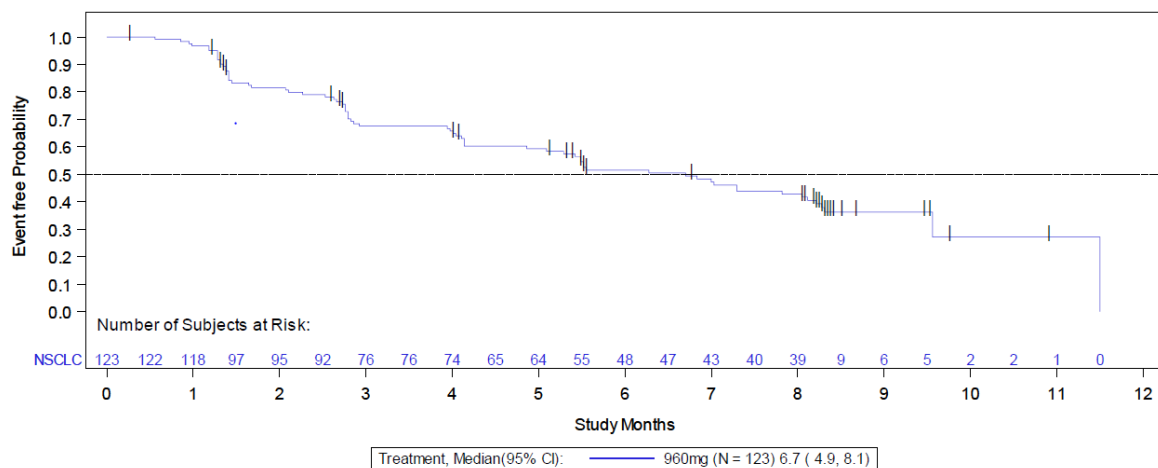


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für PFS - Studie CodeBreak 100

Datenschnitt: 01.09.2020

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer);

Quelle: Amgen 2020a

Übertragbarkeit der Ergebnisse für PFS auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3 Ansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	<p>Objektive Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten, die mindestens ein CR oder ein PR erreicht haben.</p> <p>Rate der Krankheitskontrolle (DCR): Anteil der Patienten, die mindestens eine CR, eine PR oder eine SD für mehr als sechs Monate erreicht haben.</p> <p>Dauer des Ansprechens (DOR): Zeit vom ersten Nachweis einer CR oder PR bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache. Die DOR wird nur für Patienten mit einer OR bestimmt.</p> <p>Die Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch eine BICR basierend auf CT oder MRT gemäß RECIST 1.1:</p> <p>CR: Vollständige Rückbildung aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (unabhängig ob Zielläsion oder Nicht-Zielläsion) mussten eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm aufweisen. Nicht-Zielläsionen mussten sich ebenfalls vollständig zurückbilden und alle Tumormarker mussten sich normalisieren.</p> <p>PR: Wenigstens 30 % Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser zu Baseline.</p> <p>SD: Persistenz eines oder mehrerer Nicht-Zielläsionen und / oder weiterhin Spiegel von Tumormarkern oberhalb der Normalwerte.</p> <p>CR und PR erforderten eine Bestätigung durch ein erneutes CT oder MRT wenigstens vier Wochen nach der ersten Feststellung eines Ansprechens.</p> <p>Die Zensierung erfolgte gemäß den Zensierungsregeln für das PFS (Tabelle 4-46).</p>
	<p>BICR: verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (Blinded Independent Central Review); CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); mm: Millimeter; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: stabile Erkrankung (Stable Disease).</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja

a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch FAS ersetzt.
ITT: Intention-To-Treat; FAS: Full-Analysis-Set.

Um einer möglichen Verzerrung durch das Studiendesign entgegenzuwirken, wurde der Endpunkt Ansprechen durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST-Kriterien). Der Endpunkt Ansprechen zeigt daher nur ein niedriges Verzerrungspotential.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ORR - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (FAS)		
	N ^a	Ereignis (%)	[95 %-KI] ^b
ORR	123	46 (37,4)	[28,8; 46,6]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten.
b: Exaktes 95 %-KI nach Clopper-Pearson.
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate).
Quelle: Amgen 2020a

In der Gesamtpopulation der Studie CodeBreak 100 erreichten bis zum ersten Datenschnitt insgesamt 46 von 123 Patienten ein objektives Ansprechen. Die ORR betrug 37,4 % (95 %-KI: [28,8; 46,6]) (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für DCR - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (FAS)		
	N^a	Ereignis (%)	[95 %-KI]^b
DCR	123	99 (80,5)	[72,4; 87,1]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS). b: Exaktes 95 %-KI nach Clopper-Pearson. DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Amgen 2020a			

Eine Krankheitskontrolle im Sinne eines kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) oder einer Stabilisierung der Erkrankung (SD), die für mindestens 6 Monate anhielt, erreichten insgesamt 99 von 123 Patienten. Die DCR betrug 80,5 % (95 %-KI: [72,4; 87,1]) (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für DOR - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100				
Endpunkt	Sotorasib (FAS)			
	N^a	Ereignis (%)	Anzahl zensierter Patienten (%)	Median (Monate) [95 %-KI]^b
DOR	46	14 (30,4)	32 (69,6)	8,4 [6,9; 8,4]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten. b: Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall. Quelle: Amgen 2020a				

Ein objektives Ansprechen (OR) erreichten 46 Patienten zum ersten Datenschnitt. Die mediane DOR für Patienten mit objektivem Ansprechen betrug im Median 8,4 Monate (95 %-KI: [6,9; 8,4]) (Tabelle 4-53).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die DOR wird in Abbildung 7 dargestellt.

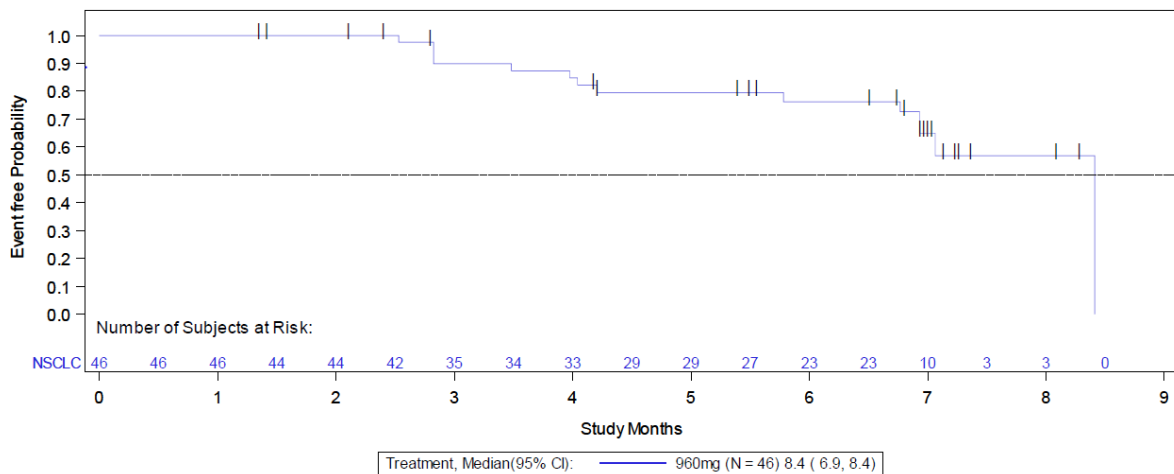


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für DOR - Studie CodeBreak 100

Datenschnitt: 01.09.2020.

CI: Konfidenzintervall (confidence interval); mg: Milligramm; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer).

Quelle: Amgen 2020a

Übertragbarkeit der Ergebnisse für Ansprechen auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.4 Symptomatik – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	<p><u>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen:</u> Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Abschnitt werden die acht Symptomskalen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn <p><u>EORTC QLQ-LC13:</u> Lungenkarzinom-spezifischer Fragebogen als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30. Im vorliegenden Abschnitt werden die Symptomskalen Dysphagie, Atemnot, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund und Bluthusten (Hämoptysen) dargestellt. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Symptomskala gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn <p><u>EQ-5D VAS:</u> Skala im Wertebereich von 0 bis 100 zur Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für die VAS gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung in Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn <p><u>PGIC:</u> Fragebogen zur Veränderung der Lungenkarzinom-Symptome Husten, Atemnot und Schmerzen. Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jedes zu betrachtende Symptom gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn <p>Der PGIC weist per se keine Baseline-Werte auf, er bewertet ausschließlich Änderungen.</p>

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PGIC: Patient Global Impression of Change.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja
a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch PRO Analyseset ersetzt. ITT: Intention-To-Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).				

Bei Endpunkten zur Symptomatik, die auf der Selbsteinschätzung des Patienten beruhen, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch zu bewerten ist.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-VAS und PGIC bezogen auf die Anzahl der zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Die vom G-BA geforderten Rücklaufquoten $\geq 70\%$ wurden bis Zyklus 13 erreicht.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-VAS und PGIC - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Zyklus	N	Patienten mit ausgefüllten Fragebögen (n)	Rücklaufquote (%)
EORTC QLQ-C30			
Baseline	126	98	77,8
2	122	107	87,7

CodeBreak 100			
Zyklus	N	Patienten mit ausgefüllten Fragebögen (n)	Rücklaufquote (%)
3	108	94	87,0
4	96	82	85,4
5	91	79	86,8
6	76	65	85,5
7	62	44	71,0
9	49	38	77,6
11	45	33	73,3
13	29	21	72,4
15	7	4	57,1
17	2	1	50,0
Ende der Behandlungsphase	88	38	43,2
Sicherheits-Nachbeobachtung	28	7	25,0
EORTC QLQ-LC13			
Baseline	126	90	71,4
2	122	100	82,0
3	108	94	87,0
4	96	81	84,4
5	91	79	86,8
6	76	65	85,5
7	62	44	71,0
9	49	38	77,6
11	45	33	73,3
13	29	21	72,4
15	7	4	57,1
17	2	1	50,0
Ende der Behandlungsphase	88	36	40,9
Sicherheits-Nachbeobachtung	28	7	25,0
EQ-5D-VAS			
Baseline	126	90	71,4
2	122	100	82,0
3	108	94	87,0

CodeBreak 100			
Zyklus	N	Patienten mit ausgefüllten Fragebögen (n)	Rücklaufquote (%)
4	96	82	85,4
5	91	79	86,8
6	76	65	85,5
7	62	44	71,0
9	49	38	77,6
11	45	33	73,3
13	29	21	72,4
15	7	4	57,1
17	2	1	50,0
Ende der Behandlungsphase	88	36	40,9
Sicherheits-Nachbeobachtung	28	7	25,0
PGIC^a			
Baseline	126	-	-
2	122	0	0
3	108	0	0
4	96	1	1,0
5	91	8	8,8
6	76	17	22,4
7	62	22	35,5
9	49	29	59,2
11	45	32	71,1
13	29	21	72,4
15	7	4	57,1
17	2	1	50,0
Ende der Behandlungsphase	88	18	20,5
Sicherheits-Nachbeobachtung	28	4	14,3
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Der PGIC wurde erst durch die Protokolländerung 4 eingeführt. Die Fragebögen standen erst in den späteren Zyklen zur Verfügung.			
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); PGIC: Patient Global Impression of Change.			

CodeBreak 100			
Zyklus	N	Patienten mit ausgefüllten Fragebögen (n)	Rücklaufquote (%)
Quelle: Amgen 2020b			

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Tabelle 4-57: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten ^a	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
Fatigue	92	37,68 (22,4)	-3,81 [-8,34; 0,72]
Übelkeit und Erbrechen ^b	92	6,70 (12,9)	1,54 [n.b.; n.b.]
Schmerz ^b	92	28,80 (27,8)	5,16 [-27124,00; 27135,00]
Atemnot ^b	92	39,49 (28,4)	-4,81 [-221151,00; 221141,00]
Schlaflosigkeit	92	32,97 (30,3)	-3,96 [-9,37; 1,45]
Appetitverlust ^b	92	22,10 (29,8)	-2,37 [-7,74; 3,00]
Obstipation	92	21,38 (26,0)	-9,09 [-13,61; -4,56]
Diarrhö ^b	92	6,88 (14,4)	11,13 [-103712,00; 103734,00]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert.
b: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit.
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit der Veränderung im Vergleich zu Baseline als abhängige Variable und dem Ausgangswert als Kovariate genutzt.
KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); StD: Standardabweichung (standard deviation).
Quelle: Amgen 2021c

Die am stärksten ausgeprägten EORTC QLQ-C30-Symptomskalen waren zu Baseline Atemnot, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerz, Appetitverlust und Obstipation (Tabelle 4-57). Im Laufe der Studie wurden für die Symptomskalen Obstipation (-9,09), Atemnot (-4,81), Schlaflosigkeit (-3,96), Fatigue (-3,81) und Appetitverlust (-2,37) mittlere Verbesserungen beobachtet. Symptomverschlechterungen gab es in den Skalen Diarrhö (+11,13) und Schmerz

(+5,16). Allerdings war der Ausgangswert der Diarrhö-Skala sehr niedrig, so dass auch eine Zunahme um 11,13 nur leichten (allenfalls in Einzelfällen moderaten) Symptomen entspricht. Um die Schwere der Symptome Diarrhö und Schmerzen zu beurteilen, wurden die Studienergebnisse zu häufigen UE nach CTCAE-Schweregrad herangezogen. Da die zugehörigen UE überwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 waren (Diarrhöe: 55 von 62 (88,7 %); Schmerzen: 7 von 8 (88 %)), werden beide Symptome der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Die Verlaufskurven der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Fatigue	47/94 (50,0)	47 (50,0)	107 [50; n.b.]
Übelkeit und Erbrechen	36/94 (38,3)	58 (61,7)	298 [111; n.b.]
Schmerz	52/94 (55,3)	42 (44,7)	85 [64; 169]
Atemnot	28/94 (29,8)	66 (70,2)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schlaflosigkeit	33/94 (35,1)	61 (64,9)	n.b. [293; n.b.]
Appetitverlust	36/94 (38,3)	58 (61,7)	246 [107; n.b.]
Obstipation	26/94 (27,7)	68 (72,3)	n.b. [211; n.b.]
Diarrhö	47/94 (50,0)	47 (50,0)	127 [85; 209]
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).			
Quelle: Amgen 2021c			

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-58 dargestellt.

Bei fünf der acht EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet. Alle Symptome traten hierbei erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Appetitverlust) oder neun Monaten (Übelkeit und Erbrechen).

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 8 bis Abbildung 15) zu entnehmen sind.

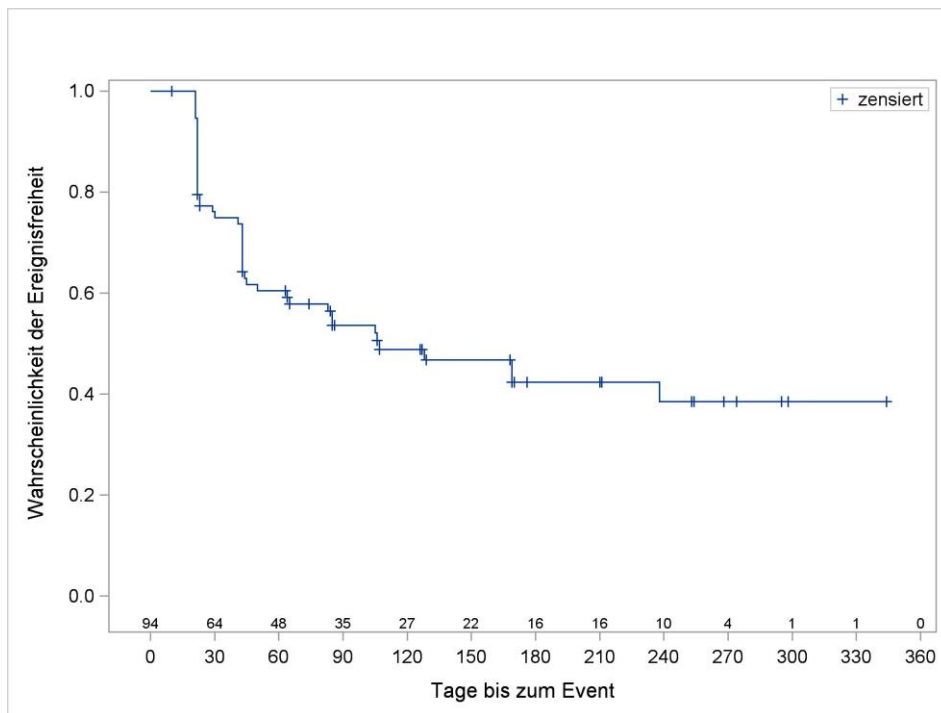


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 – Studie CodeBreak 100

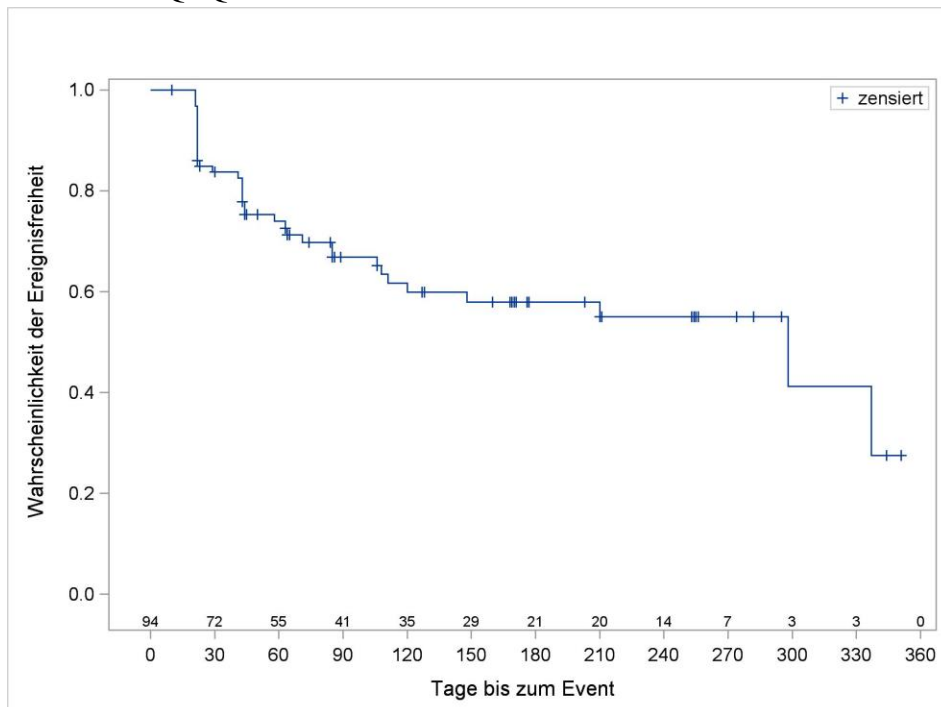


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

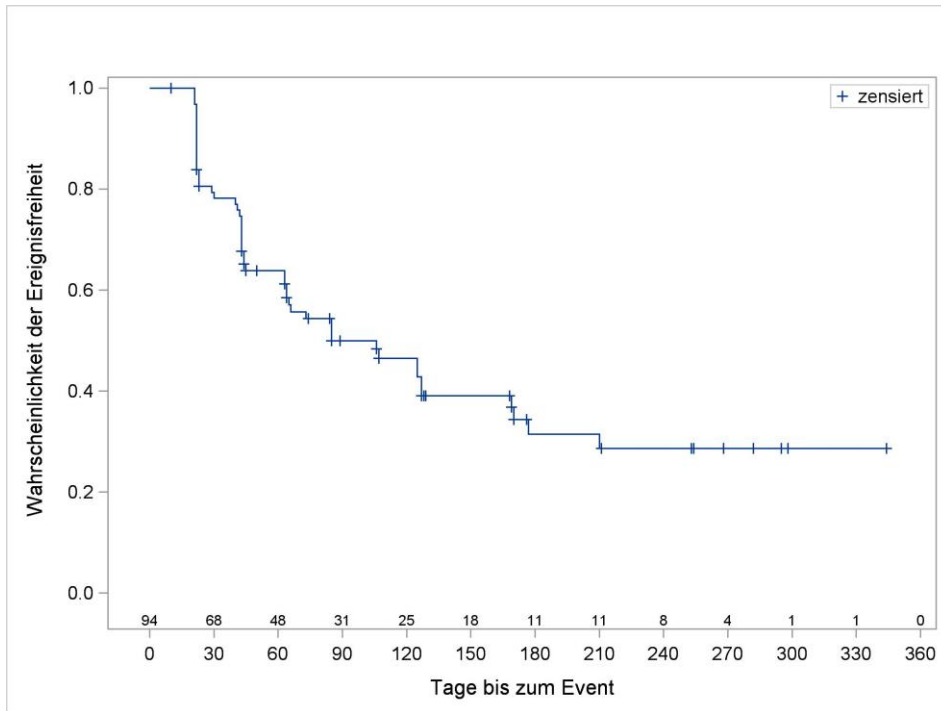


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

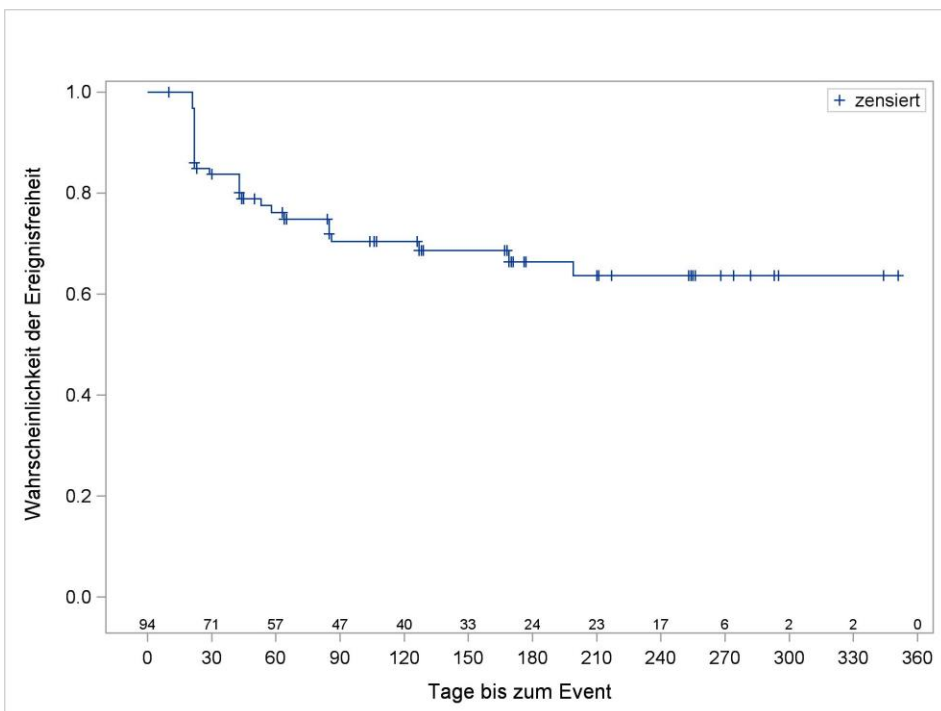


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

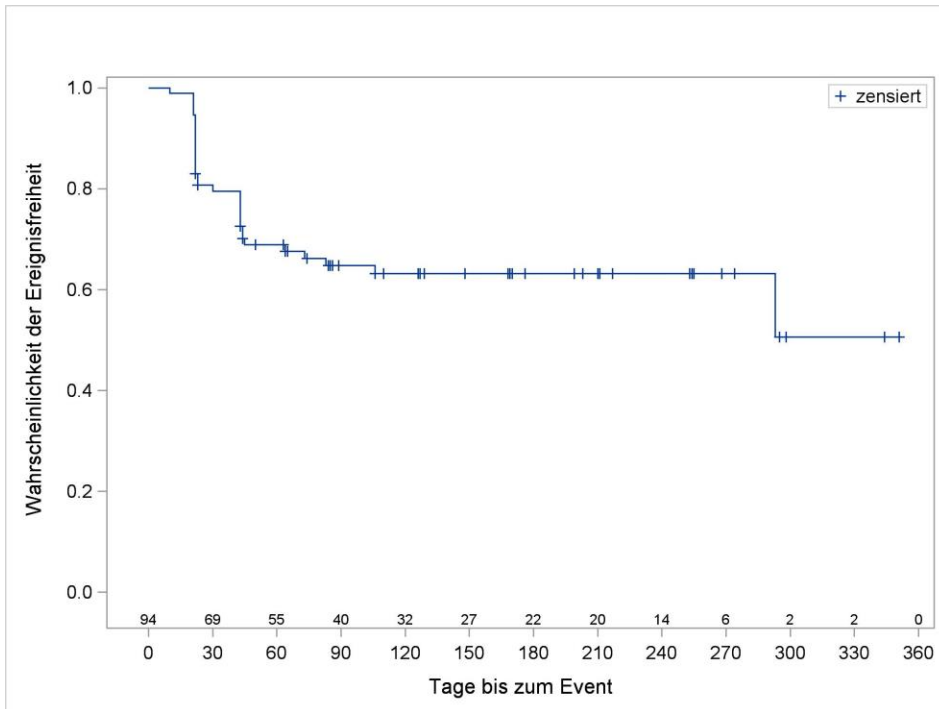


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

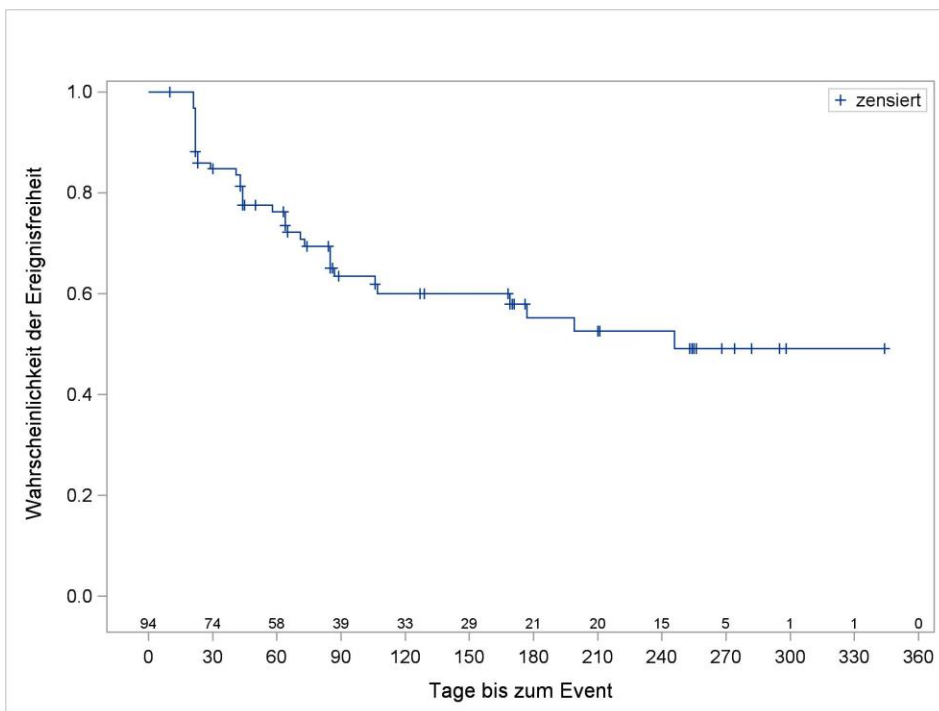


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

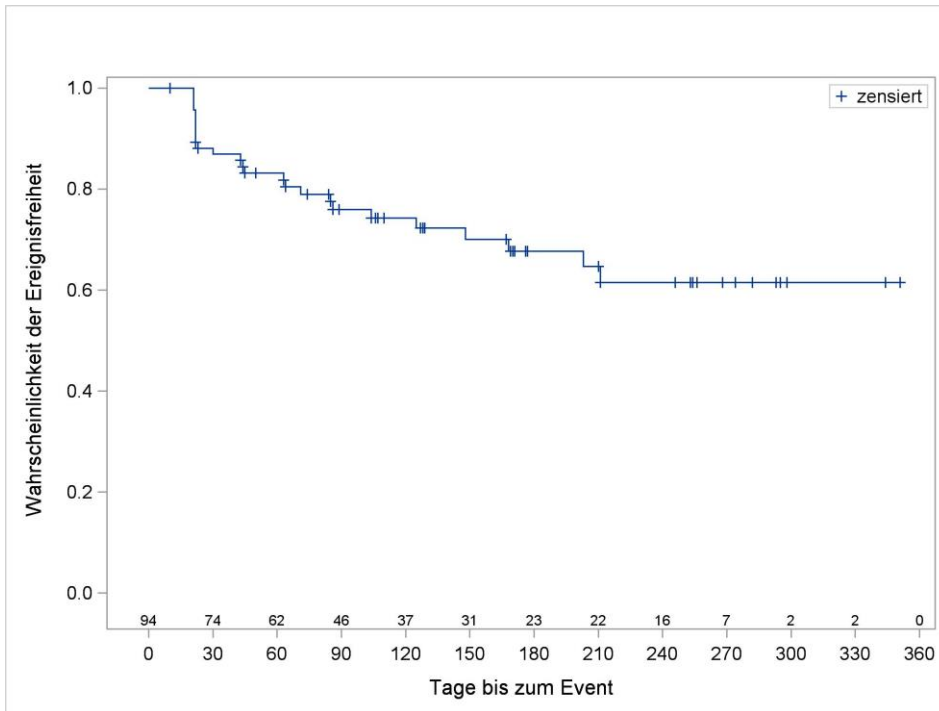


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

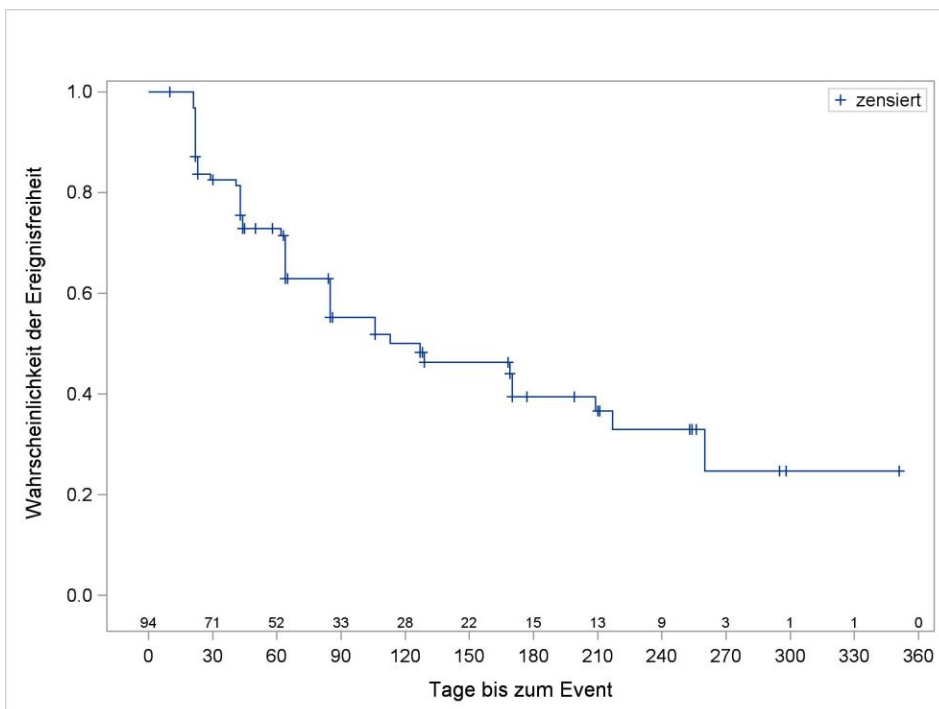


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Symptomatik – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Fatigue	30/94 (31,9)	64 (68,1)	n.b. [199; n.b.]
Übelkeit und Erbrechen	36/94 (38,3)	58 (61,7)	298 [111; n.b.]
Schmerz	52/94 (55,3)	42 (44,7)	85 [64; 169]
Atemnot	28/94 (29,8)	66 (70,2)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schlaflosigkeit	33/94 (35,1)	61 (64,9)	n.b. [293; n.b.]
Appetitverlust	36/94 (38,3)	58 (61,7)	246 [107; n.b.]
Obstipation	26/94 (27,7)	68 (72,3)	n.b. [211; n.b.]
Diarrhö	47/94 (50,0)	47 (50,0)	127 [85; 209]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).
Quelle: Amgen 2021c

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Bei sechs der acht EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beobachtet. Alle Symptome traten auch hierbei erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Appetitverlust) oder neun Monaten (Übelkeit und Erbrechen). Die Ergebnisse bestätigen die Auswertungen nach dem bisher akzeptierten Schwellenwert von ≥ 10 Punkten für die Verschlechterung (mit Ausnahme der Fatigue).

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 16 bis Abbildung 23) zu entnehmen sind.

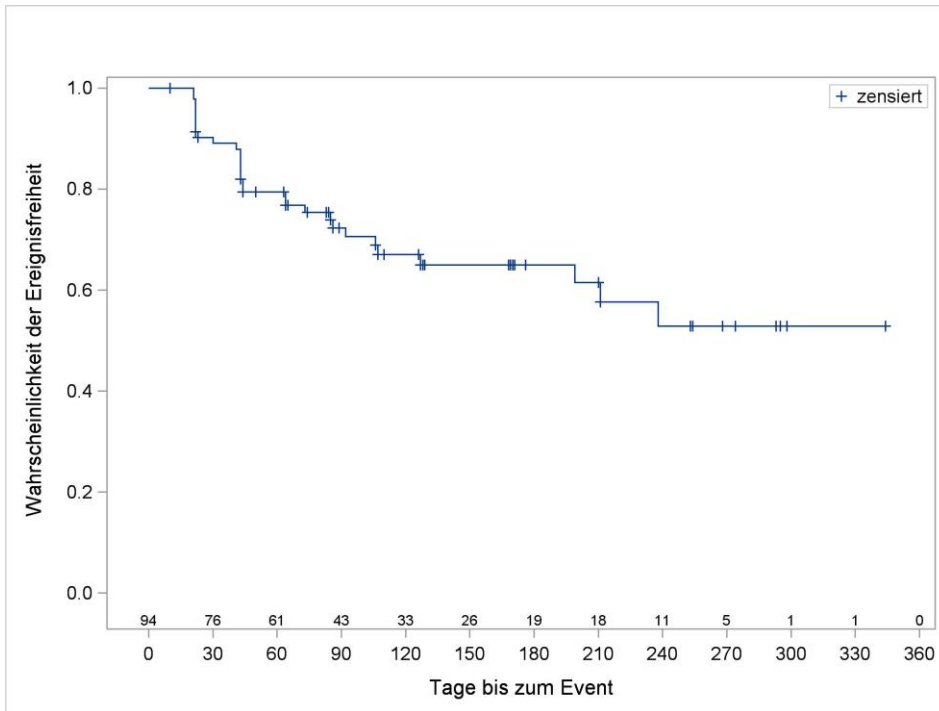


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

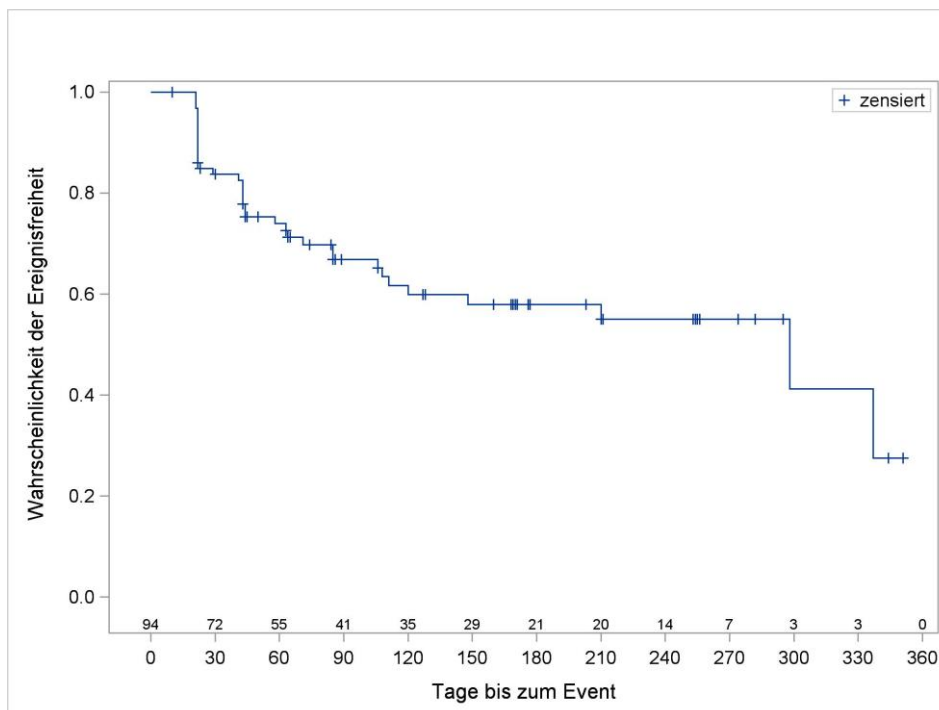


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

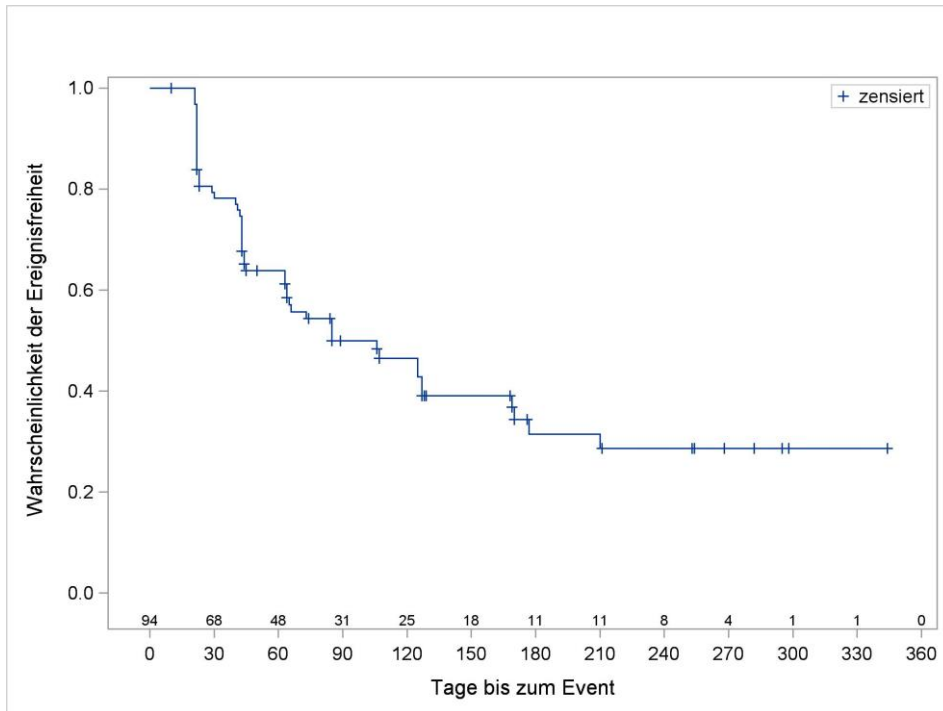


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

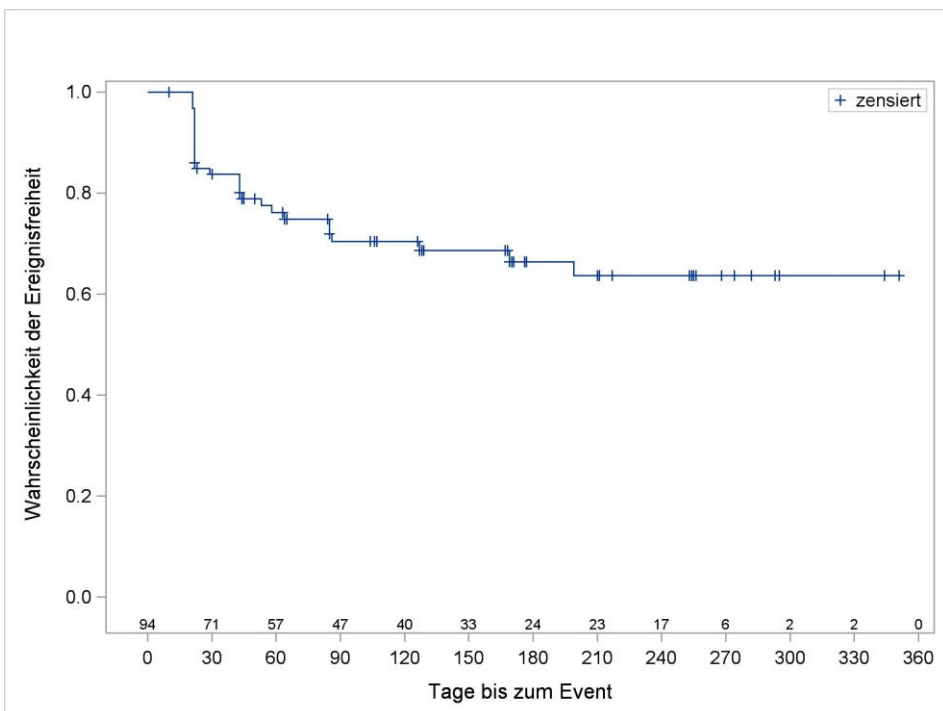


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

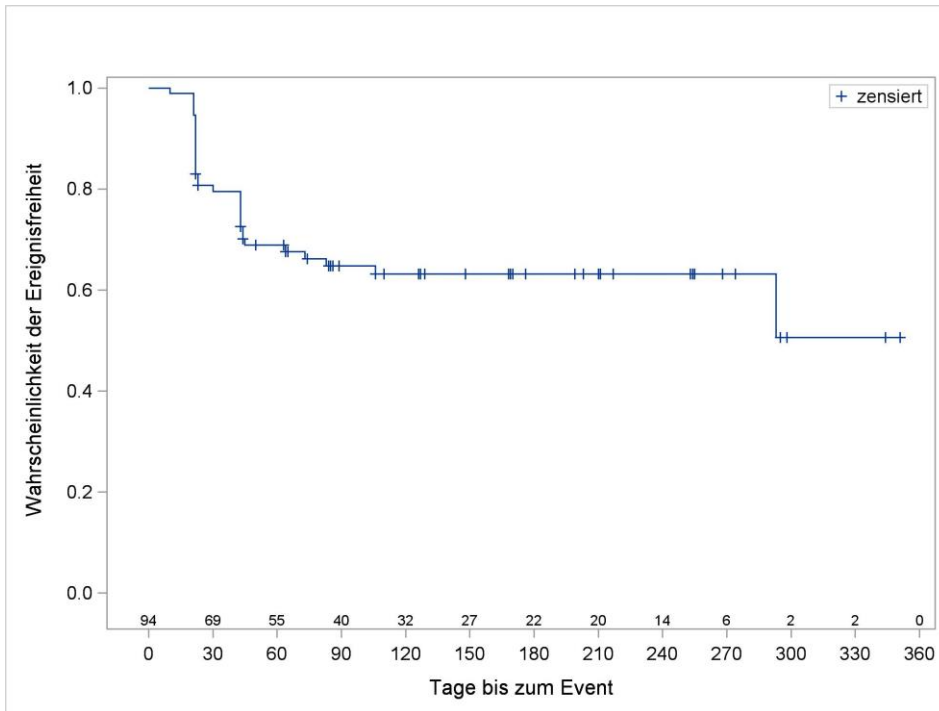


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

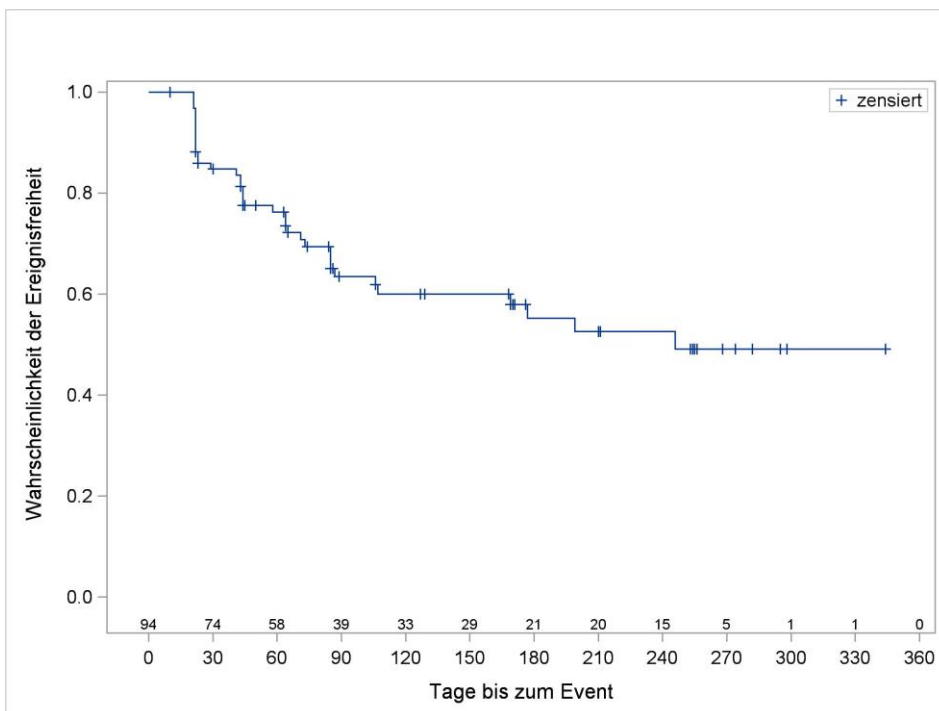


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

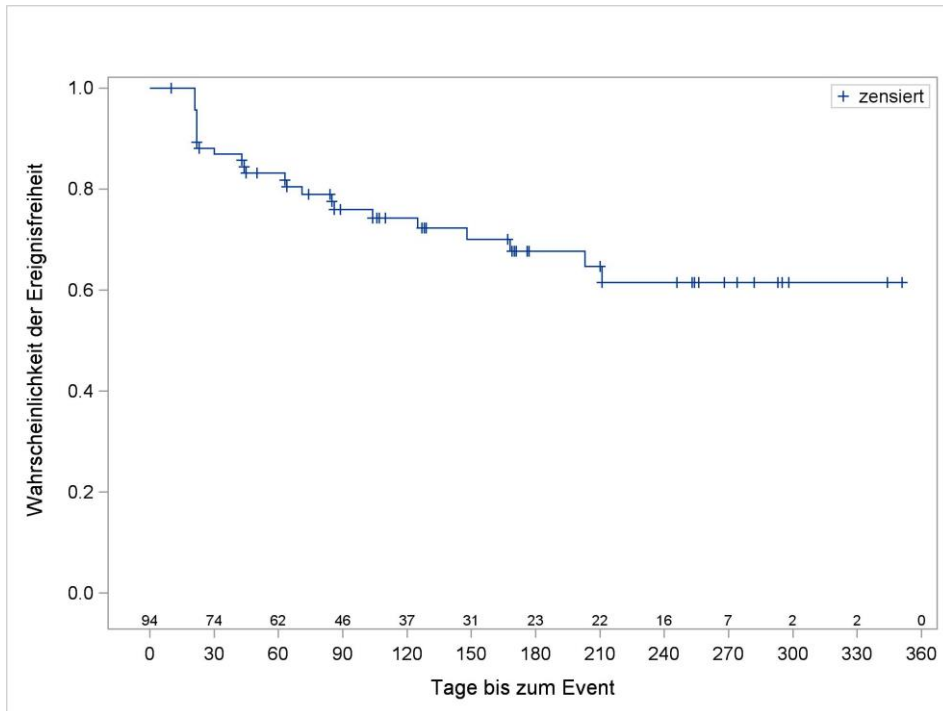


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

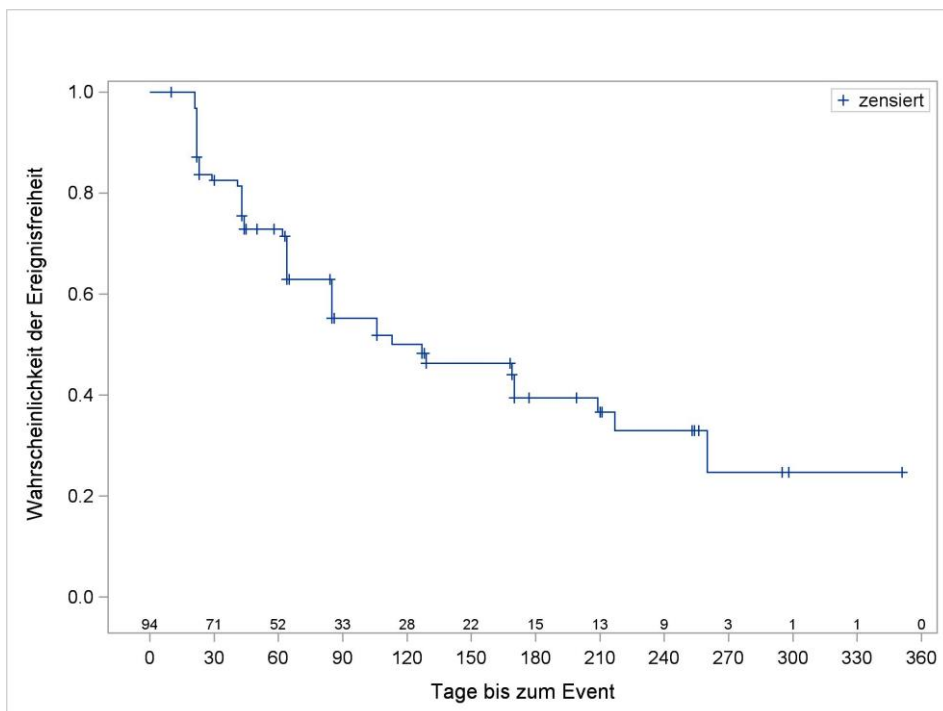


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für Diarrhö, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 - Studie CodeBreak 100

EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-60: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten^a	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
Dysphagie	85	7,06 (16,34)	-1,33 [-4,38; 1,71]
Atemnot	85	31,63 (22,19)	-1,18 [-5,50; 3,14]
Haarausfall	85	7,84 (20,99)	-0,02 [-3,38; 3,33]
Husten ^b	85	35,69 (27,11)	-9,28 [-14,62; -3,95]
Periphere Neuropathie ^b	85	17,65 (24,98)	1,44 [n.b.; n.b.]
Schmerzen (Arm / Schulter)	85	18,04 (27,48)	-2,12 [-7,14; 2,91]
Schmerzen (andere)	85	29,80 (30,87)	6,20 [0,27; 12,13]
Schmerzen (Thorax)	85	15,29 (23,32)	-1,32 [-5,43; 2,79]
Wirksamkeit der Schmerzmedikation	45	2,67 (0,60)	0,11 [-0,08; 0,30]
Wunder Mund ^b	85	5,10 (15,86)	0,01 [-2,74; 2,76]
Bluthusten ^b	85	3,14 (12,20)	-0,65 [-2,84; 1,53]

Datenschnitt: 01.09.2020.

a: Patienten mit einem Baseline + mindestens einem post-Baseline Wert.

b: Konvergenzkriterien erfüllt aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit der Veränderung im Vergleich zu Baseline als abhängige Variable und dem Ausgangswert als Kovariate genutzt.

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); StD: Standardabweichung (standard deviation).

Quelle: Amgen 2021c

Die am stärksten ausgeprägten Symptome zu Baseline waren Husten, Atemnot, Schmerzen (andere), Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie (Tabelle 4-60). Bei zwei dieser Symptomskalen, Husten (-9,28) und Schmerzen (Arm / Schulter (-2,12), wurden gleichzeitig auch die größten mittleren Verbesserungen im Studienverlauf beobachtet. Die größte mittlere Symptomverschlechterung trat bei der Skala Schmerzen (andere) (+6,20) auf. Da die zugehörigen UE überwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 waren (7 von 8 (88 %)), wird das Symptom Schmerzen der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Die Verlaufskurven der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Dysphagie	14/86 (16,3)	72 (83,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Atemnot	47/86 (54,7)	39 (45,3)	85 [50; 246]
Haarausfall	18/86 (20,9)	68 (79,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Husten	27/86 (31,4)	59 (68,6)	n.b. [211; n.b.]
Periphere Neuropathie	26/86 (30,2)	60 (69,8)	309 [211; n.b.]
Schmerzen (Arm / Schulter)	30/86 (34,9)	56 (65,1)	274 [148; n.b.]
Schmerzen (andere)	43/86 (50,0)	43 (50,0)	110 [64; n.b.]
Schmerzen (Thorax)	28/86 (32,6)	58 (67,4)	254 [168; n.b.]
Wirksamkeit der Schmerzmedikation ^b	15/59 (25,4)	44 (74,6)	n.b. [168; n.b.]
Wunder Mund	17/86 (19,8)	69 (80,2)	n.b. [246; n.b.]
Bluthusten	10/86 (11,6)	76 (88,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
b: Der Original-Wertebereich {1; 2; 3; 4} wurde zu {0; 33,33; 66,66; 100} transformiert, um eine Veränderung um 10 Punkte abbilden zu können.			
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).			
Quelle: Amgen 2021c			

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13, sind in Tabelle 4-61 dargestellt.

Bei neun der elf EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Dysphagie, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund, Bluthusten) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet. Alle Symptome traten auch hierbei erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Schmerzen (Thorax)), neun (Schmerzen (Arm / Schulter)) oder zehn Monaten (periphere Neuropathie).

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 24 bis Abbildung 34) zu entnehmen sind.

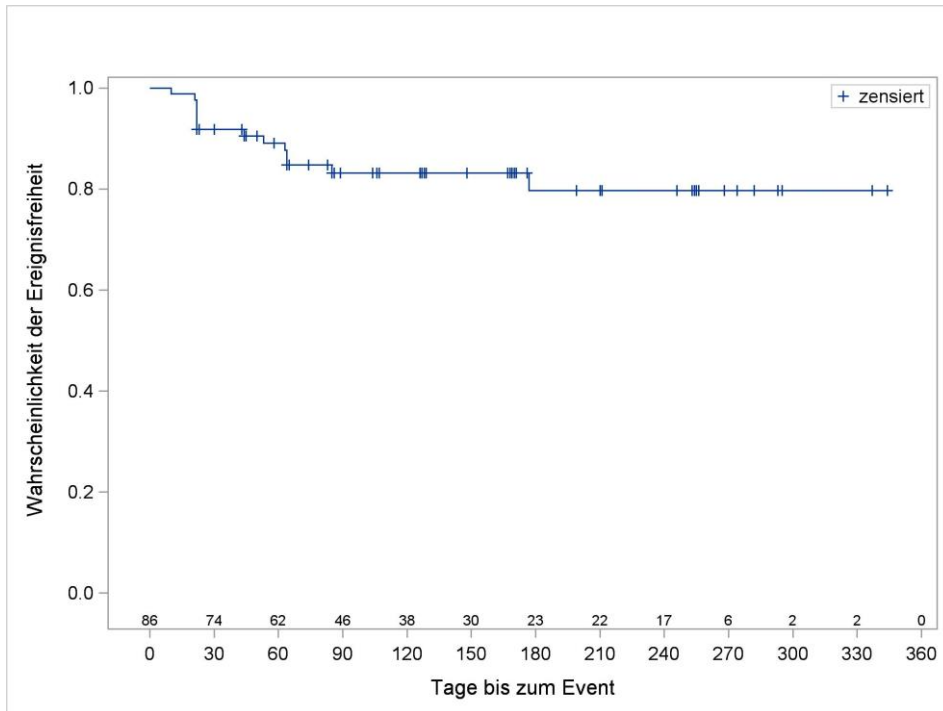


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für Dysphagie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

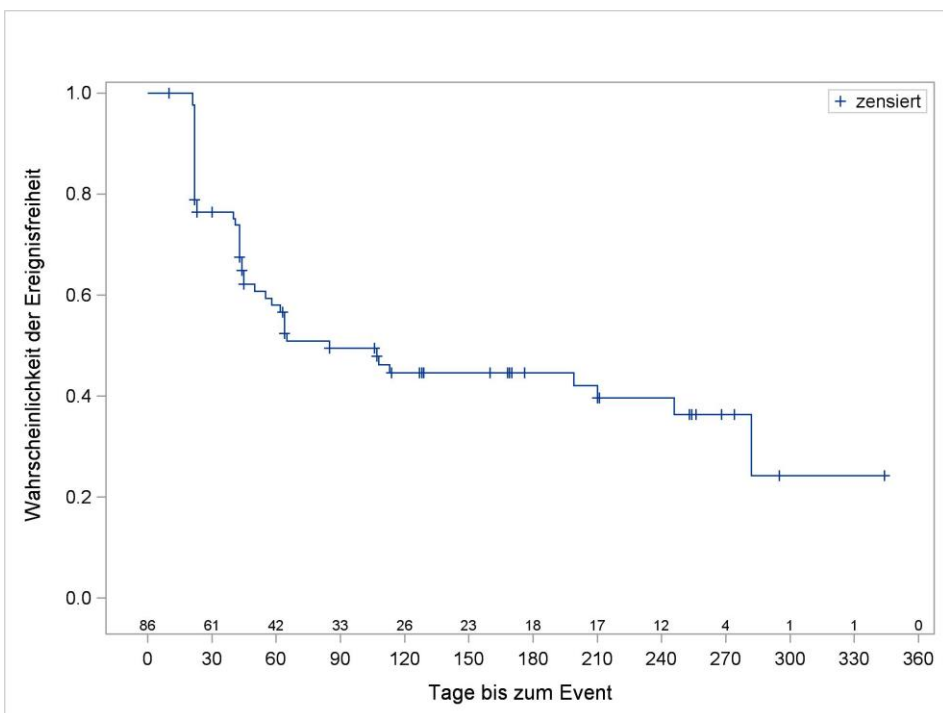


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

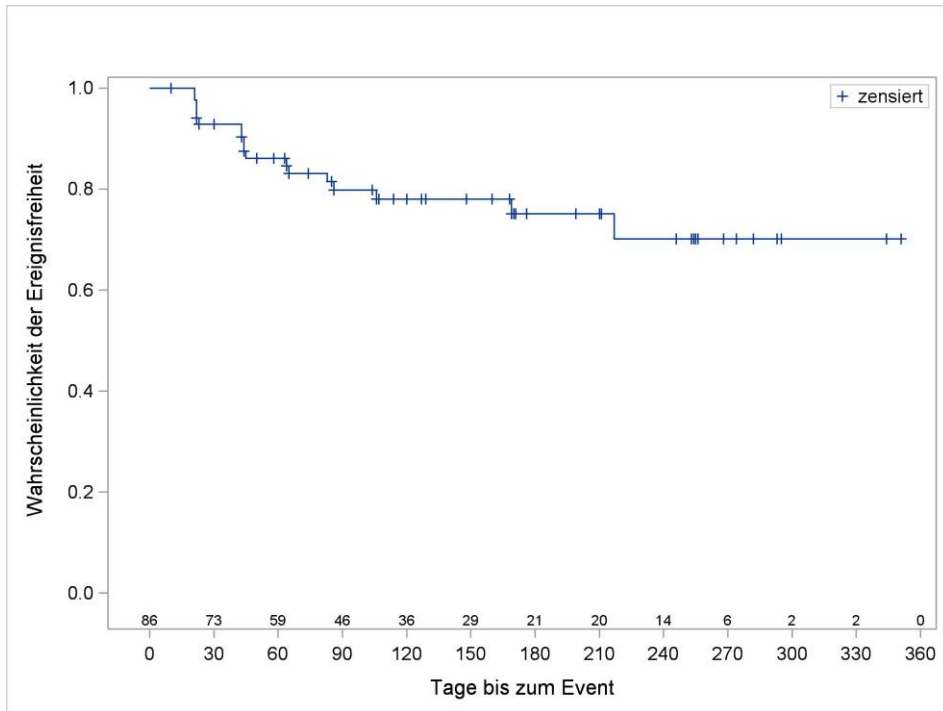


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für Haarausfall, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

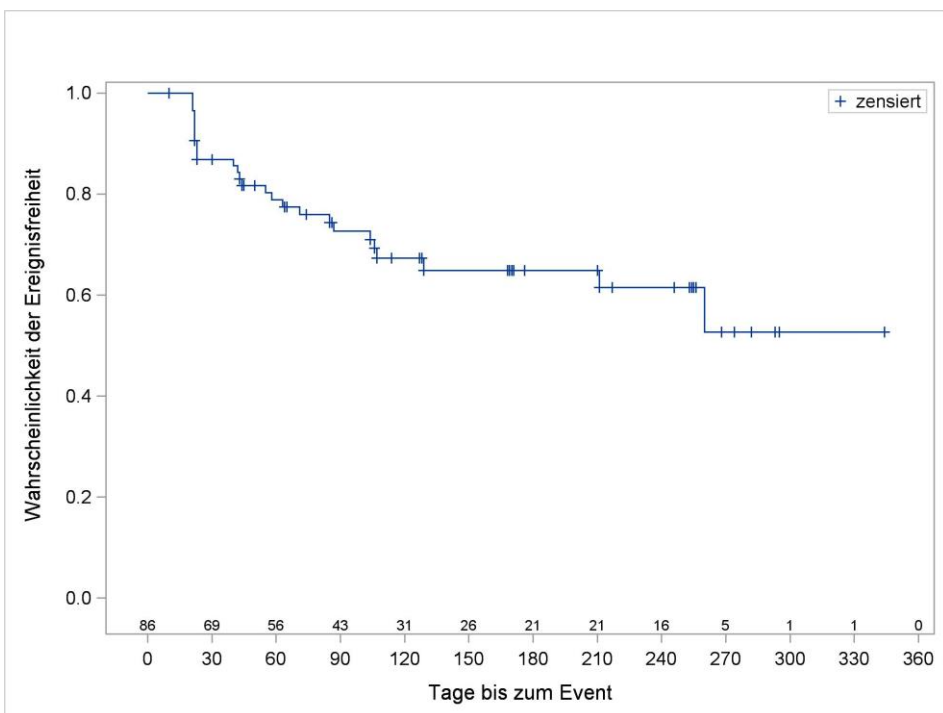


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

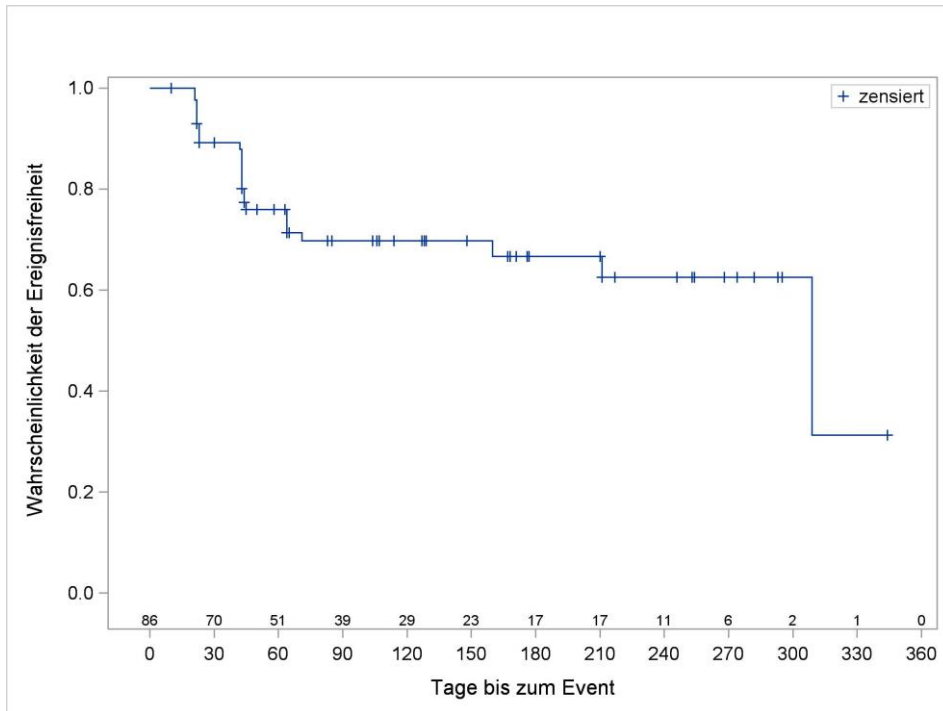


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für Periphere Neuropathie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

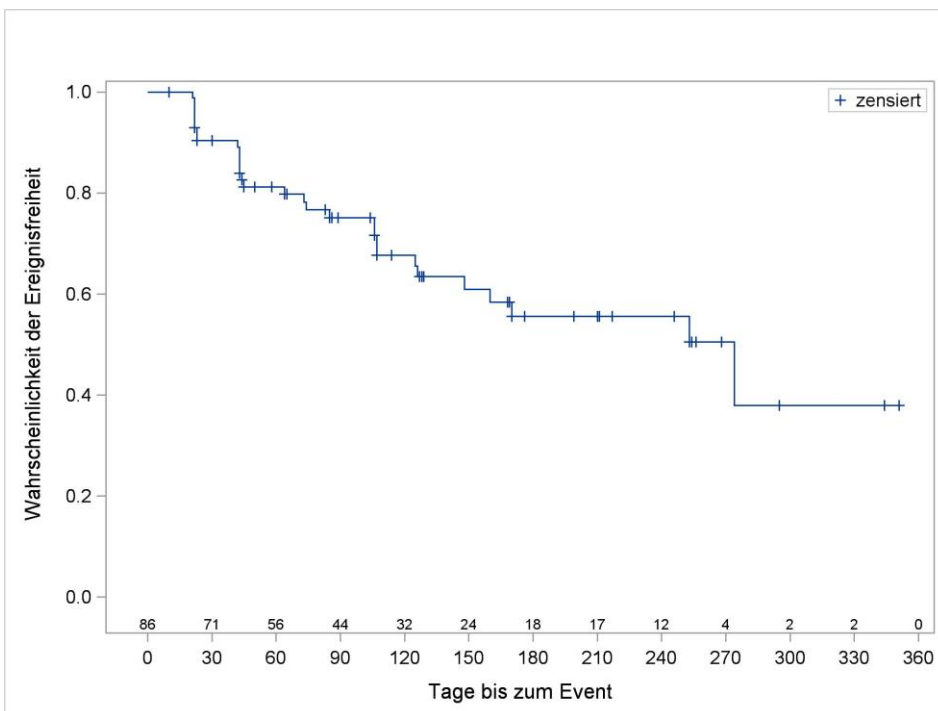


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Arm / Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

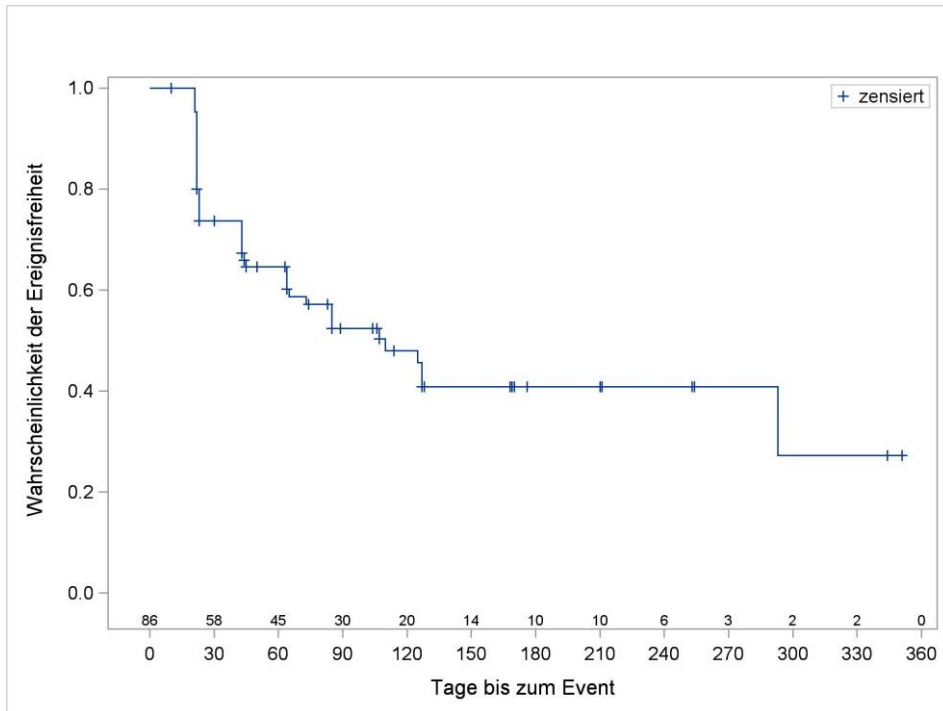


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (andere), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

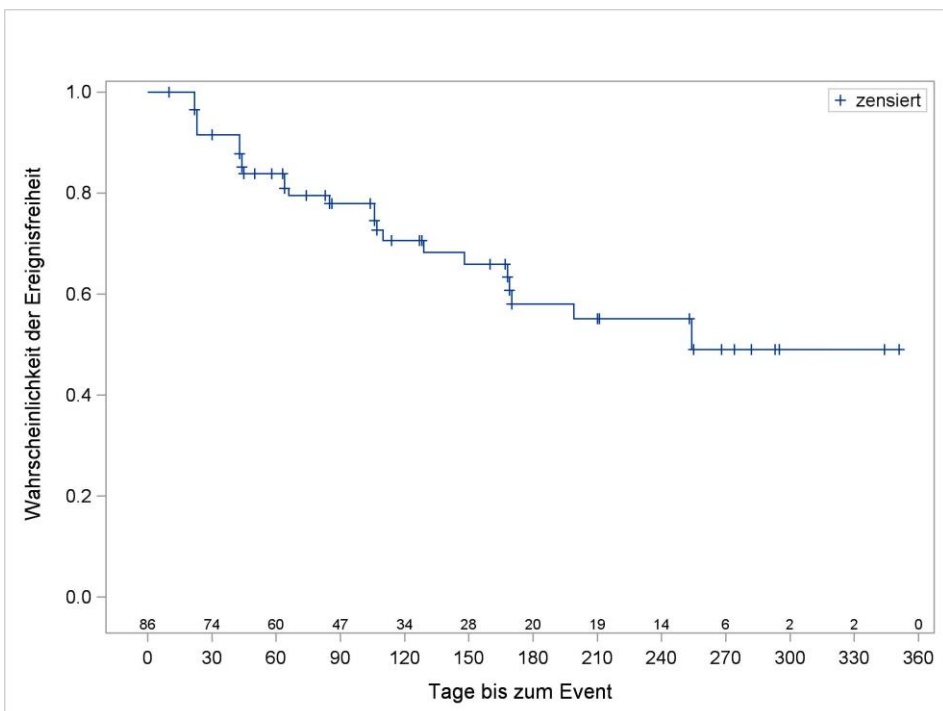


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Thorax), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

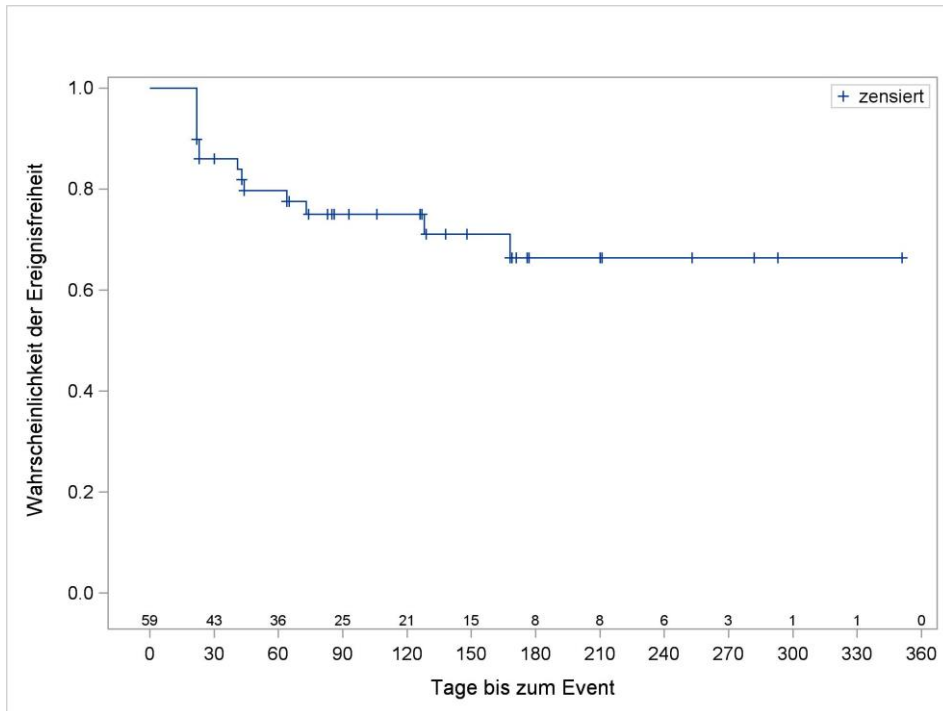


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Wirksamkeit der Schmerzmedikation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

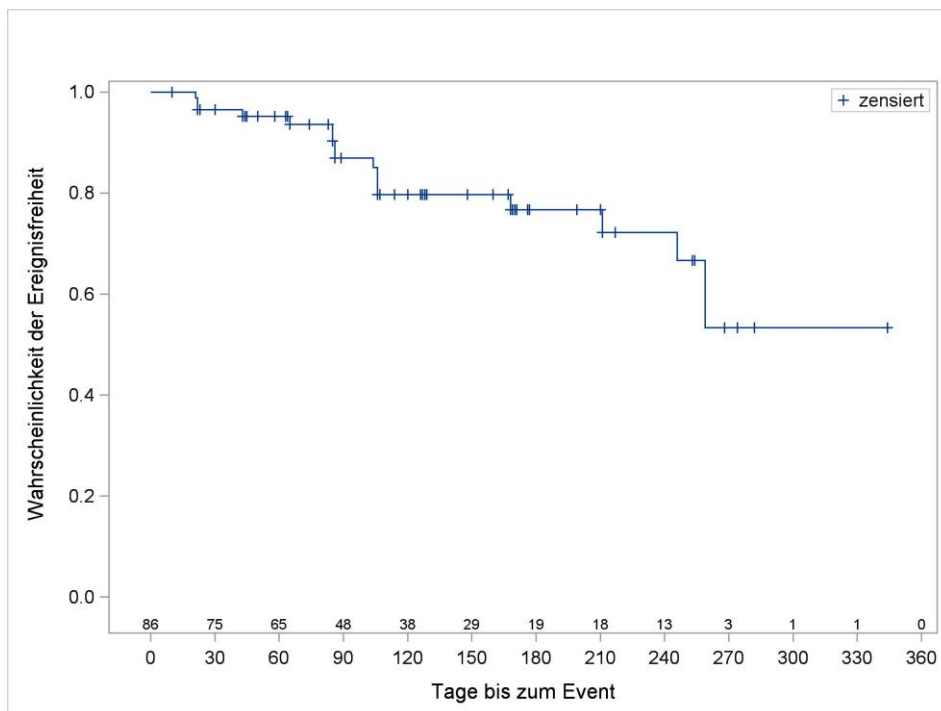


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für Wunder Mund, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

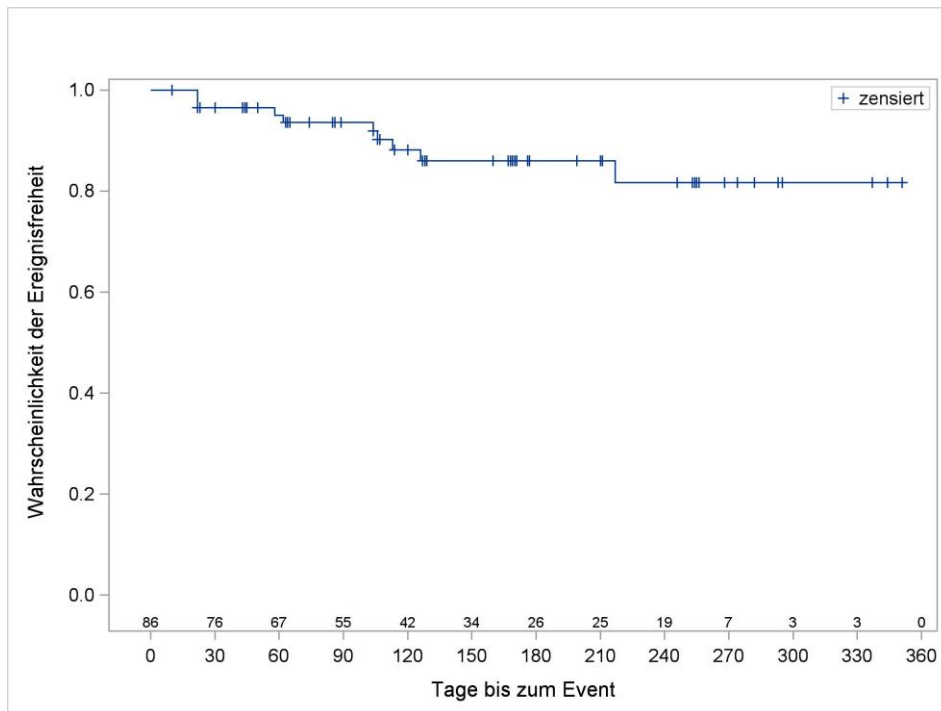


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für Bluthusten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EQRTC QLQ-LC13 für Lungenkarzinom-Symptome – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Dysphagie	14/86 (16,3)	72 (83,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Atemnot	28/86 (32,6)	58 (67,4)	282 [199; n.b.]
Haarausfall	18/86 (20,9)	68 (79,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Husten	27/86 (31,4)	59 (68,6)	n.b. [211; n.b.]
Periphere Neuropathie	26/86 (30,2)	60 (69,8)	309 [211; n.b.]
Schmerzen (Arm / Schulter)	30/86 (34,9)	56 (65,1)	274 [148; n.b.]
Schmerzen (andere)	43/86 (50,0)	43 (50,0)	110 [64; n.b.]
Schmerzen (Thorax)	28/86 (32,6)	58 (67,4)	254 [168; n.b.]
Wirksamkeit der Schmerzmedikation ^b	15/59 (25,4)	44 (74,6)	n.b. [168; n.b.]
Wunder Mund	17/86 (19,8)	69 (80,2)	n.b. [246; n.b.]
Bluthusten	10/86 (11,6)	76 (88,4)	n.b. [n.b.; n.b.]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).
b: Der Original-Wertebereich {1; 2; 3; 4} wurde zu {0; 33,33; 66,66; 100} transformiert, um eine Veränderung um 15 Punkte abbilden zu können.
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).
Quelle: Amgen 2021c

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sind in Tabelle 4-62 dargestellt.

Bei zehn der elf EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen (Dysphagie, Atemnot, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund, Bluthusten) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beobachtet. Alle Symptome traten auch hierbei erst spät bei den Patienten auf – analog zur ≥ 10 Punkte Berechnung (Tabelle 4-61).

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche den folgenden Abbildungen (Abbildung 35 bis Abbildung 45) zu entnehmen sind.

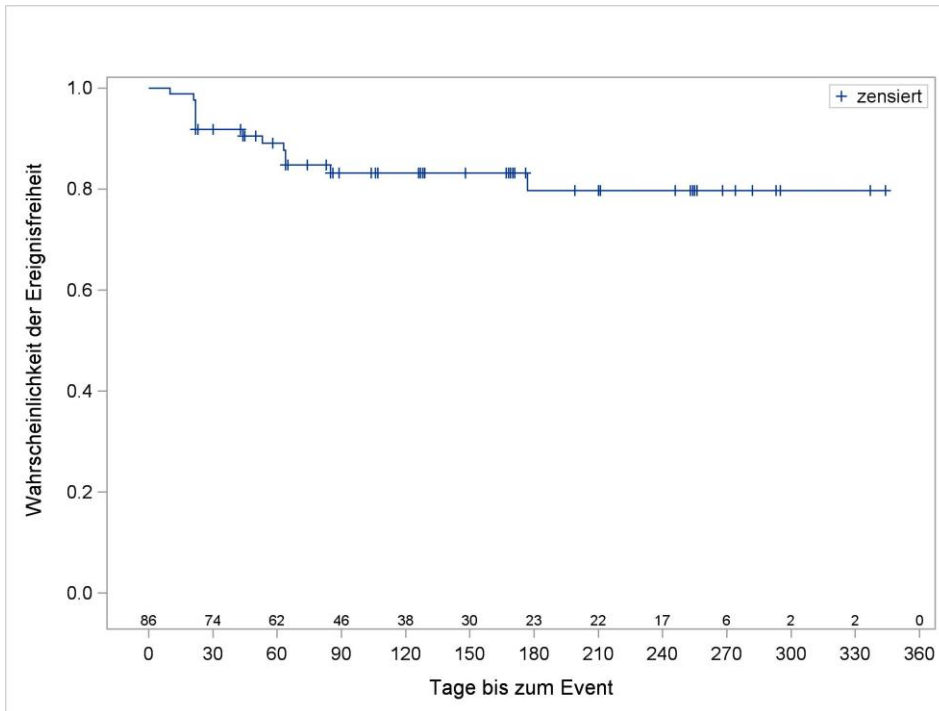


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für Dysphagie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

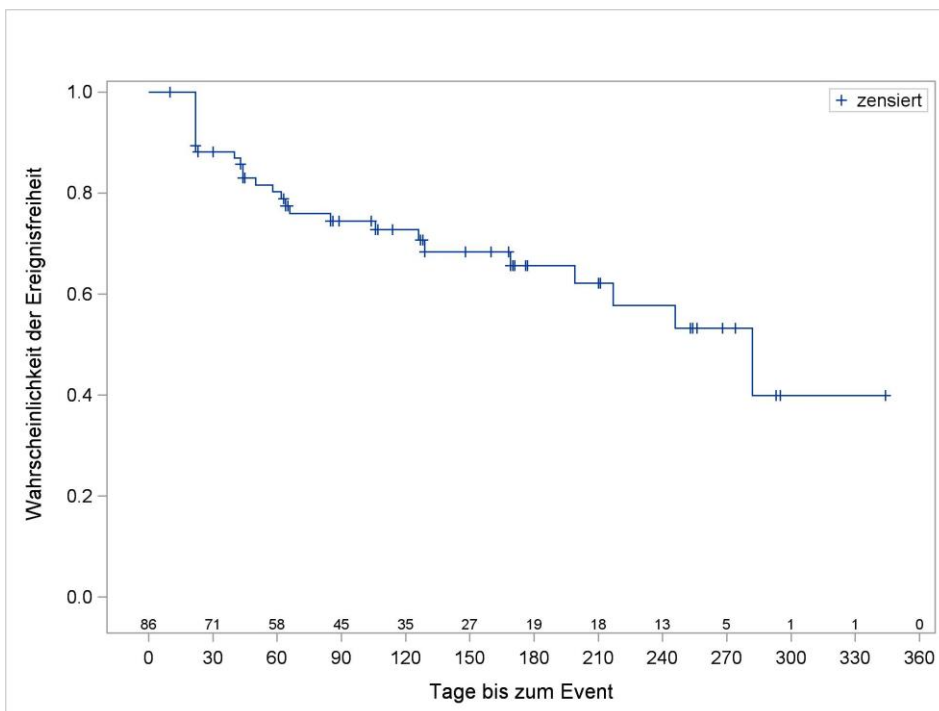


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

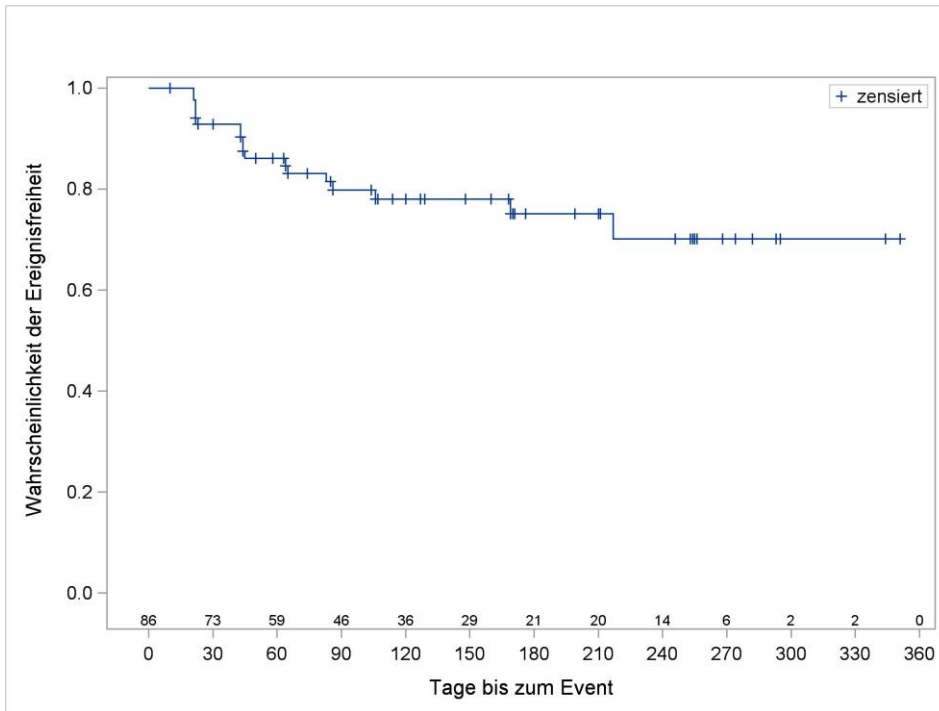


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für Haarausfall, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

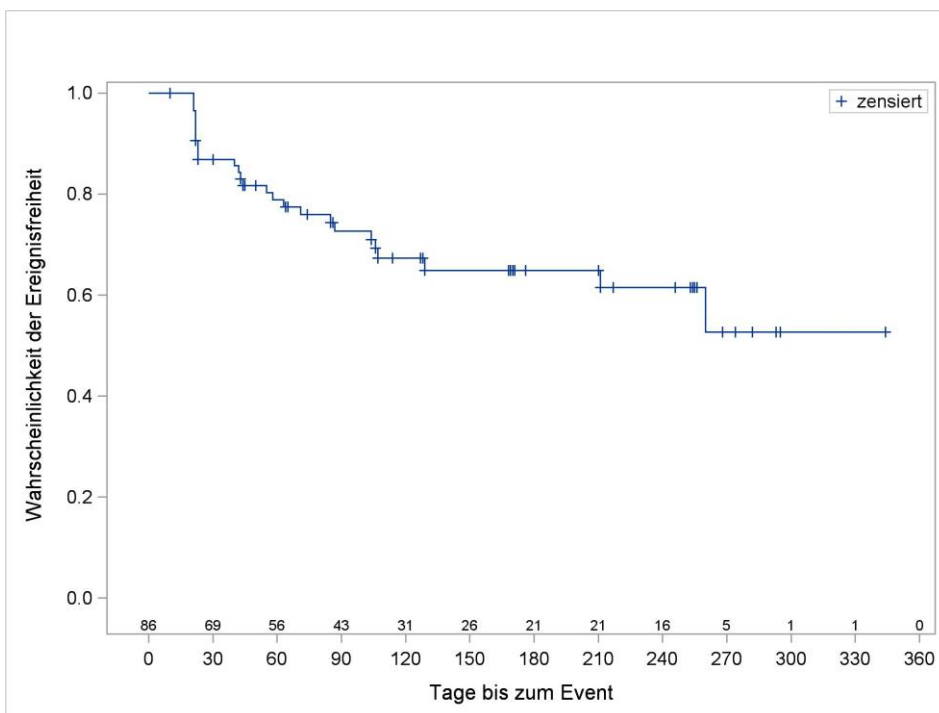


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

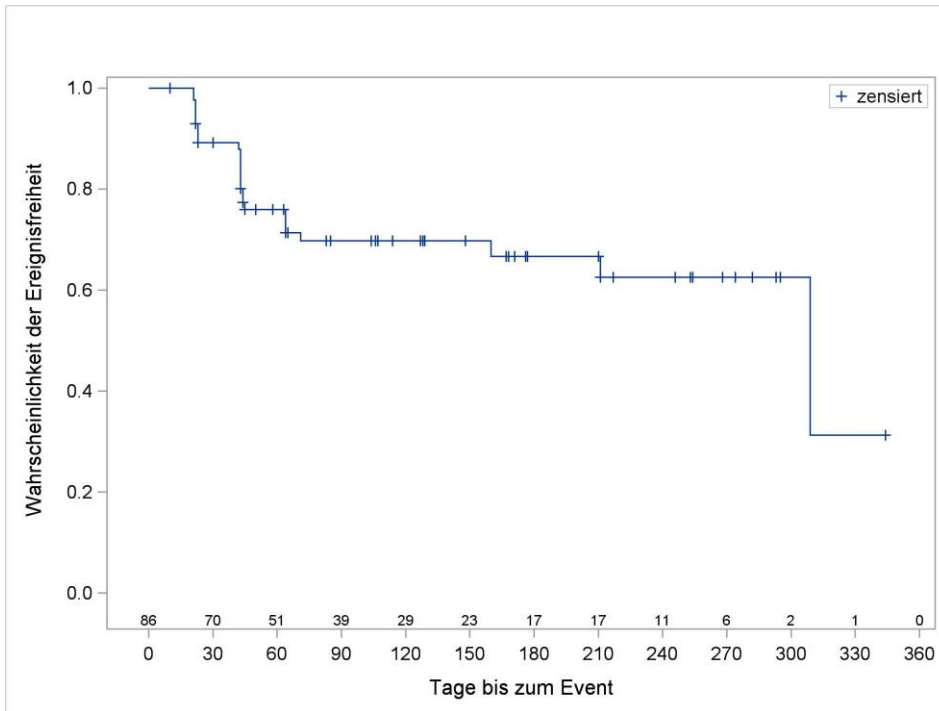


Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für Periphere Neuropathie, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

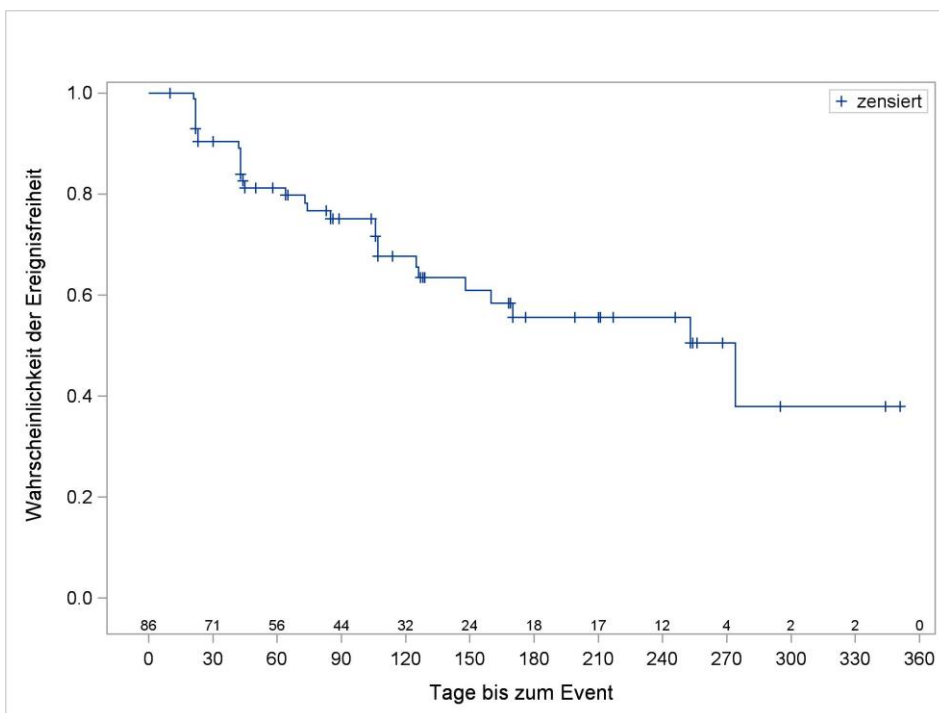


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Arm / Schulter), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

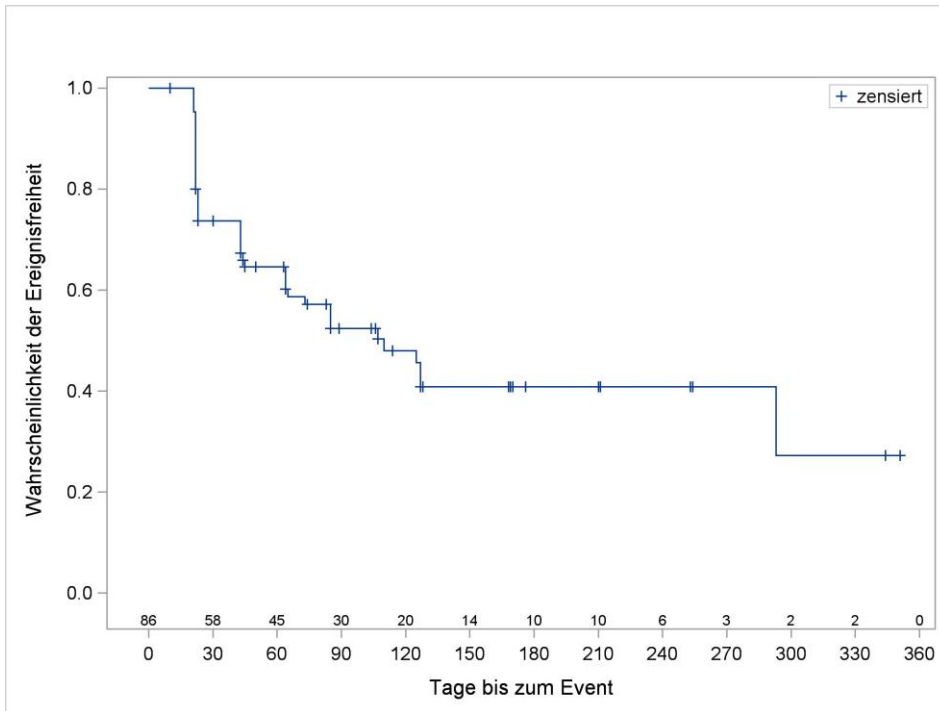


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (andere), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

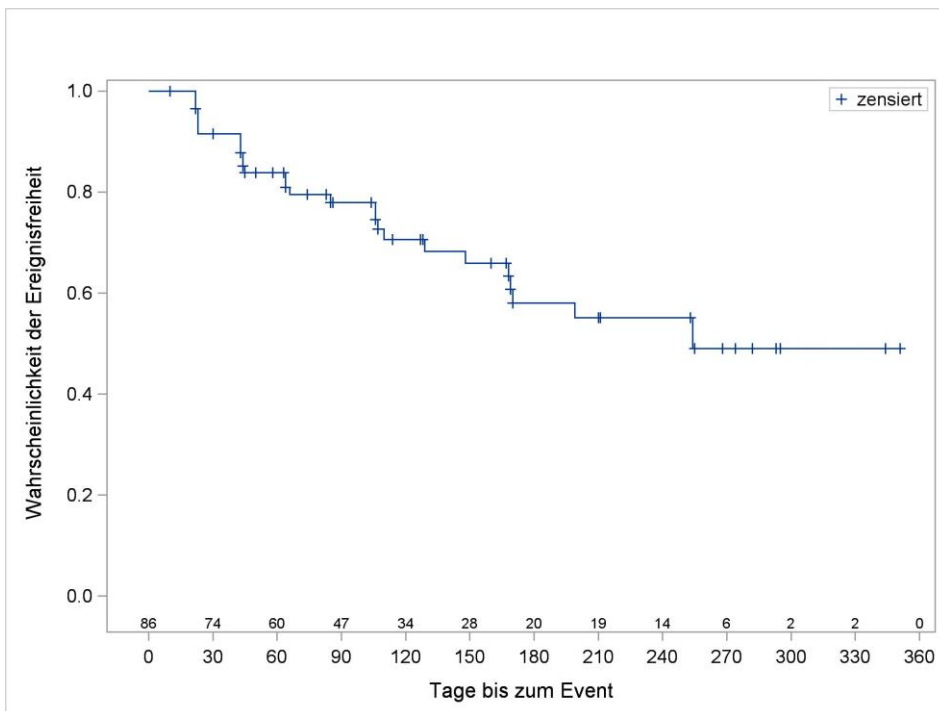


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzen (Thorax), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

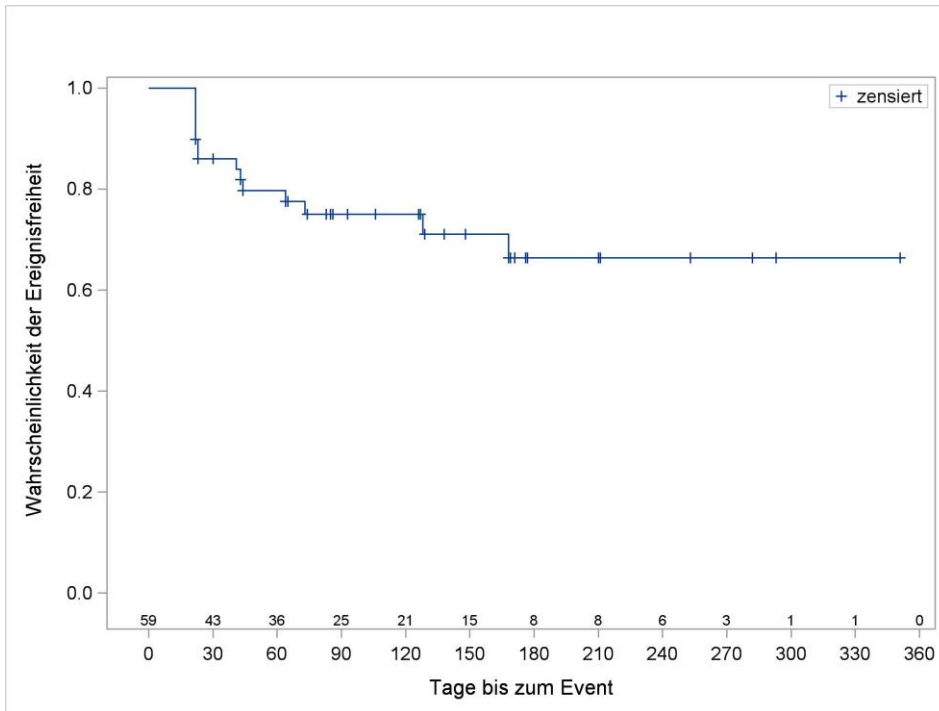


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für Wirksamkeit der Schmerzmedikation, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

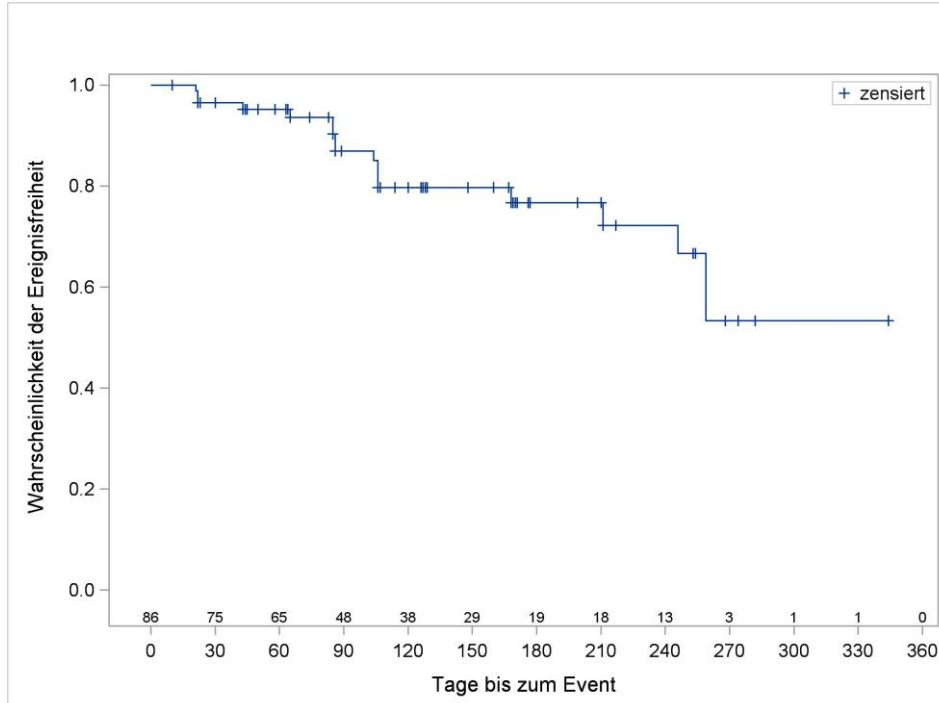


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Wunder Mund, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

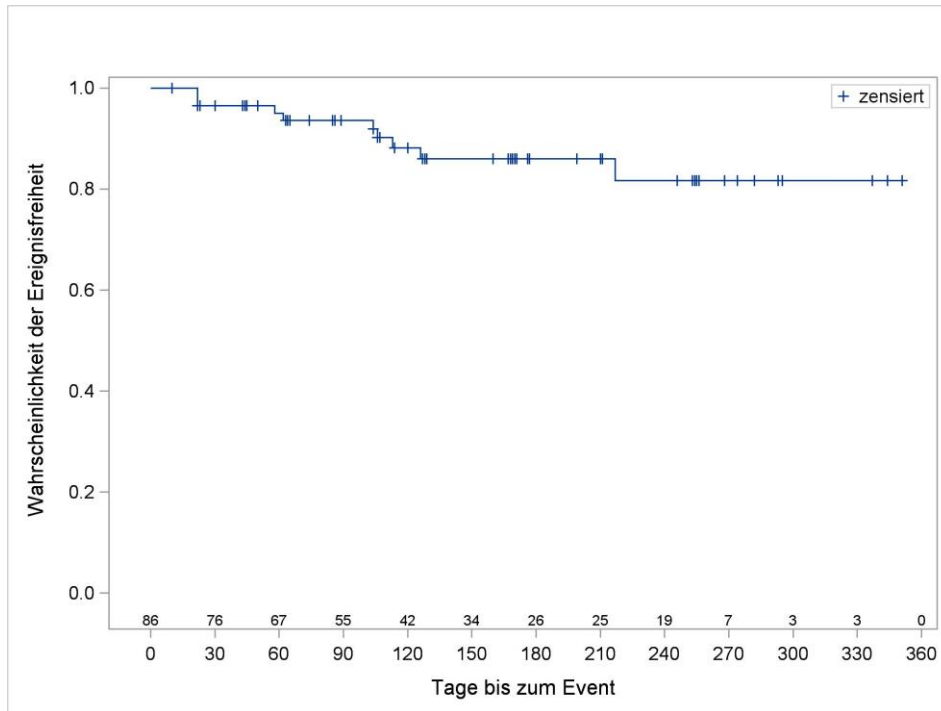


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Bluthusten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-LC13 - Studie CodeBreak 100

EQ-5D VAS

Tabelle 4-63: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten ^a	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
EQ-5D VAS	85	70,1 (17,59)	-1,02 [-4,67; 2,63]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Patienten mit einem Baseline und mindestens einem post-Baseline Wert.
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit der Veränderung im Vergleich zu Baseline als abhängige Variable und dem Ausgangswert als Kovariate genutzt.
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); StD: Standardabweichung (standard deviation).
Quelle: Amgen 2021c

Der mittlere Ausgangswert der EQ-5D VAS betrug 70,1. Während der Studie veränderte sich der Mittelwert geringfügig um -1,02 (95 %-KI: [-4,67; 2,63]) (Tabelle 4-63).

Die Verlaufskurven der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EQ-5D VAS - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
EQ-5D VAS	34/86 (39,5)	52 (60,5)	211 [148; 309]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale); KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes). Quelle: Amgen 2021c			

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand des EQ-5D VAS, ist in Tabelle 4-64 dargestellt.

Die jeweiligen Werte der EQ-5D VAS verändern sich nur langsam im Zeitverlauf. Im Median dauerte es etwa sieben Monate bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.

Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ist in der folgenden Abbildung 46 dargestellt.

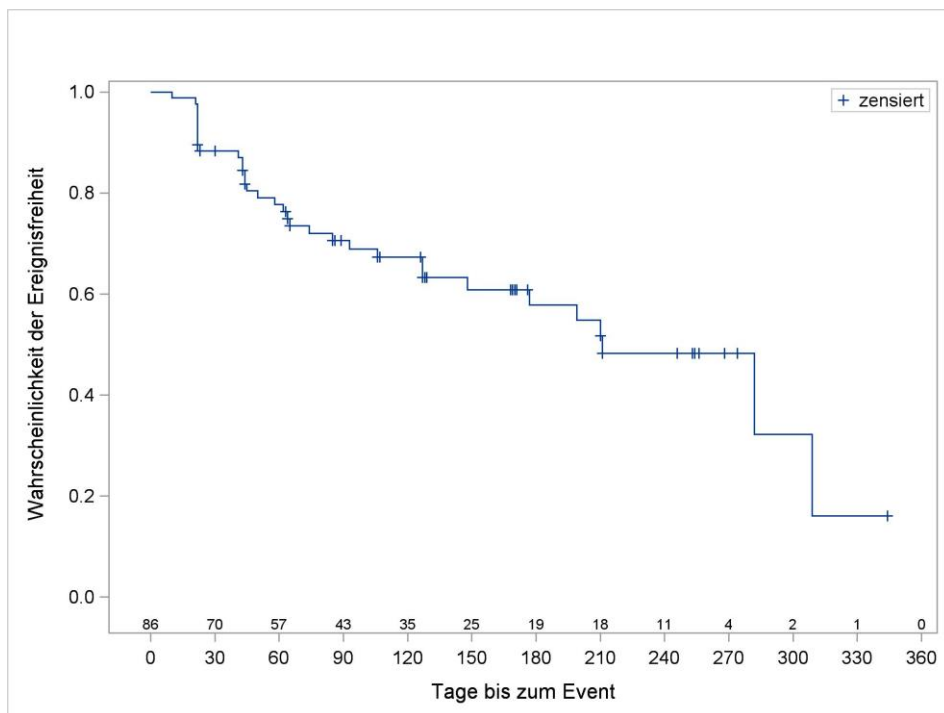


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte – Studie CodeBreak 100

PGIC

Tabelle 4-65: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im PGIC – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)	
	Anzahl Patienten ^a	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline ^b [95 %-KI]
Husten	47	1,57 [1,22; 1,92]
Brustschmerz	47	2,03 [1,70; 2,36]
Kurzatmigkeit	47	2,09 [1,73; 2,45]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingeflossen sind.
b: Der PGIC weist keine Baseline-Werte auf, er bewertet ausschließlich Änderungen der Lungenkarzinom-Symptome über den Zeitverlauf.
Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit dem beobachteten Wert als abhängige Variable genutzt.
KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).
Quelle: Amgen 2021c

Die MMRM-Analyse des PGIC ergab für das Symptom Husten eine mittlere Zunahme um 1,57, für das Symptom Brustschmerz eine mittlere Zunahme von 2,03 und für das Symptom Kurzatmigkeit eine Zunahme von 2,09 (Tabelle 4-65). Da die zugehörigen UE überwiegend vom CTCAE-Grad 1 und 2 waren (Husten: 13 von 16 (81 %); Kurzatmigkeit: 18 von 24 (75 %)) bzw. im Falle von Brustschmerz bei nur einem Patienten beschrieben wurden (ebenfalls CTCAE-Grad 1 und 2) werden alle drei Symptome der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Die Verlaufskurven der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Husten	7/56 (12,5)	49 (87,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Brustschmerz	4/56 (7,1)	52 (92,9)	n.b. [275; n.b.]
Kurzatmigkeit	9/56 (16,1)	47 (83,9)	n.b. [n.b.; n.b.]

Datenschnitt: 01.09.2020.
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).
Die Beobachtungen 4 ("ein bisschen schlechter") und 5 ("viel schlechter") wurden als Verschlechterung gewertet und auf den Wert 100 gesetzt, um die Verschlechterung um 15 Punkte abbilden zu können.
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).
Quelle: Amgen 2021c

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand des PGIC, ist in Tabelle 4-66 dargestellt.

Beim Symptom Husten wurde eine Verschlechterung von mindestens 15 Punkten bei sieben Patienten (12,5 %), beim Symptom Brustschmerz bei vier Patienten (7,1 %) und beim Symptom Kurzatmigkeit bei neun Patienten (16,1 %) beobachtet.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in den folgenden Abbildungen (Abbildung 47 bis Abbildung 49) dargestellt.

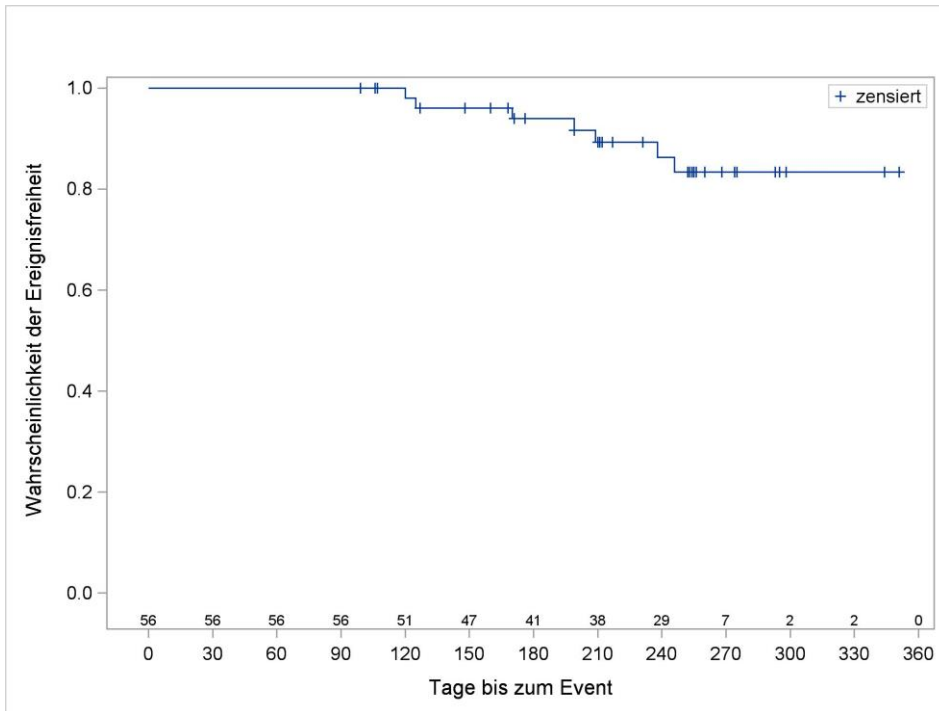


Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für Husten, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ im PGIC – Studie CodeBreak 100

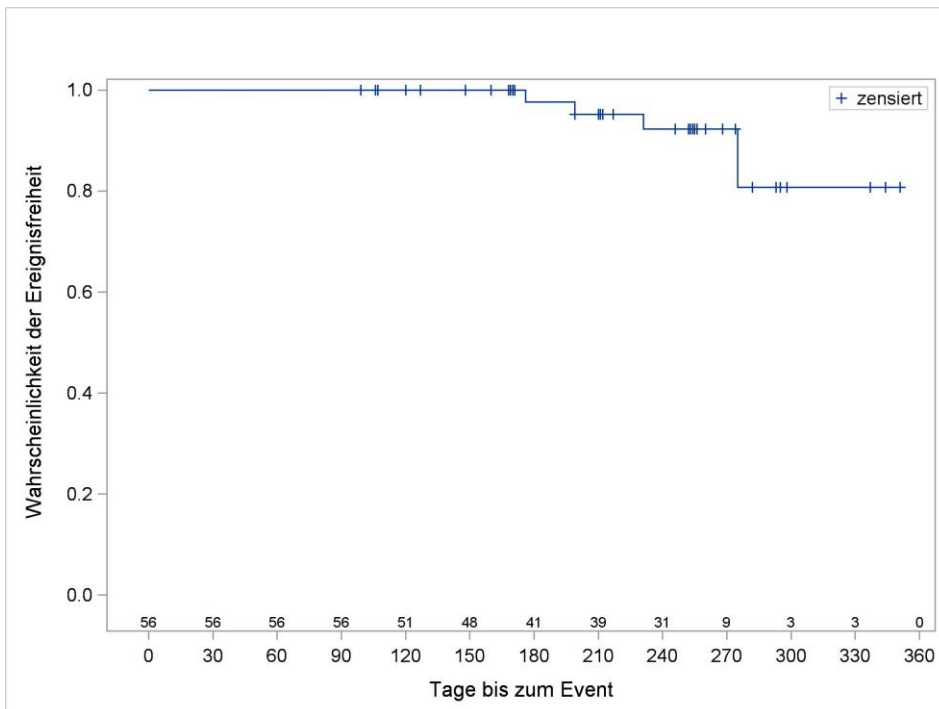


Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Brustschmerz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – Studie CodeBreak 100

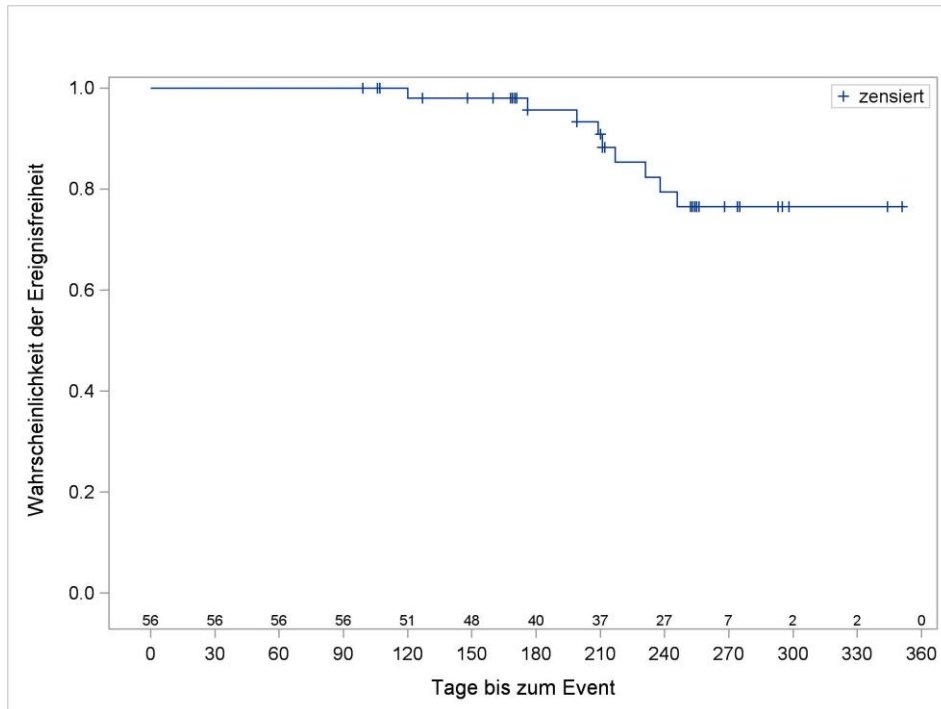


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Kurzatmigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PGIC – Studie CodeBreak 100

Übertragbarkeit der Ergebnisse für Symptomatik auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	<p><u>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Gesamtskala Globaler Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität:</u></p> <p>Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Abschnitt werden die Gesamtskala Globaler Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität sowie die fünf Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jede zu betrachtende Lebensqualitätsskala gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja
<p>a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch PRO Analyseset ersetzt. ITT: Intention-To-Treat; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set).</p>				

Bei Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die auf einer Selbsteinschätzung des Patienten beruht, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden

Verblindung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch zu bewerten ist.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen für die EORTC QLQ-C30-Skalen bezogen auf die Anzahl der zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-56 dargestellt. Die vom G-BA geforderte Rücklaufquote $\geq 70\%$ wurde bis Zyklus 13 erreicht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

EORTC QLQ-C30 Lebensqualitätsskalen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität	92	64,04 (21,9)	-2,79 [-6,92; 1,34]
Physische Funktion ^a	92	72,03 (21,9)	0,42 [-3,37; 4,22]
Rollenfunktion	92	71,92 (27,7)	-4,42 [-9,72; 0,87]
Emotionale Funktion	92	75,63 (23,0)	2,36 [-1,36; 6,07]
Kognitive Funktion ^a	92	82,43 (20,4)	-0,72 [-4,42; 2,98]
Soziale Funktion ^a	92	71,01 (27,8)	4,44 [-0,56; 9,43]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit der Veränderung im Vergleich zu Baseline als abhängige Variable und dem Ausgangswert als Kovariate genutzt. KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); StD: Standardabweichung (standard deviation). Quelle: Amgen 2021c			

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen zeigten zu Studienbeginn durchweg Werte oberhalb von 60, bei einem möglichen Gesamtpunktwert von 100 (Tabelle 4-69). Die mittleren Veränderungen der Lebensqualität waren in allen Skalen geringfügig. Es gab sowohl leichte Verbesserungen als auch leichte Verschlechterungen der Funktionsskalen. Die deutlichsten mittleren Verbesserungen gab es in den Skalen Soziale Funktion (+4,44) und Emotionale Funktion (+2,36). Die größten mittleren Verschlechterungen wurden für die Skalen Rollenfunktion (-4,42) und Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität (-2,79) beobachtet.

Die Verlaufskurve der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität	48/94 (51,1)	46 (48,9)	127 [66; 254]
Physische Funktion	38/94 (40,4)	56 (59,6)	238 [107; n.b.]
Rollenfunktion	49/94 (52,1)	45 (47,9)	114 [44; 255]
Emotionale Funktion	26/94 (27,7)	68 (72,3)	n.b. [211; n.b.]
Kognitive Funktion	35/94 (37,2)	59 (62,8)	282 [107; n.b.]
Soziale Funktion	36/94 (38,3)	58 (61,7)	254 [113; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020.			
a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes).			
Quelle: Amgen 2021c			

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte, erfasst anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-70 dargestellt.

Bei vier der sechs EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen (physische Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet. Alle Ereignisse traten hierbei erst nach acht (physische Funktion, soziale Funktion) oder neun Monaten (kognitive Funktion) auf.

Die Ergebnisse werden durch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt, welche in den folgenden Abbildungen (Abbildung 50 bis Abbildung 55) dargestellt sind.

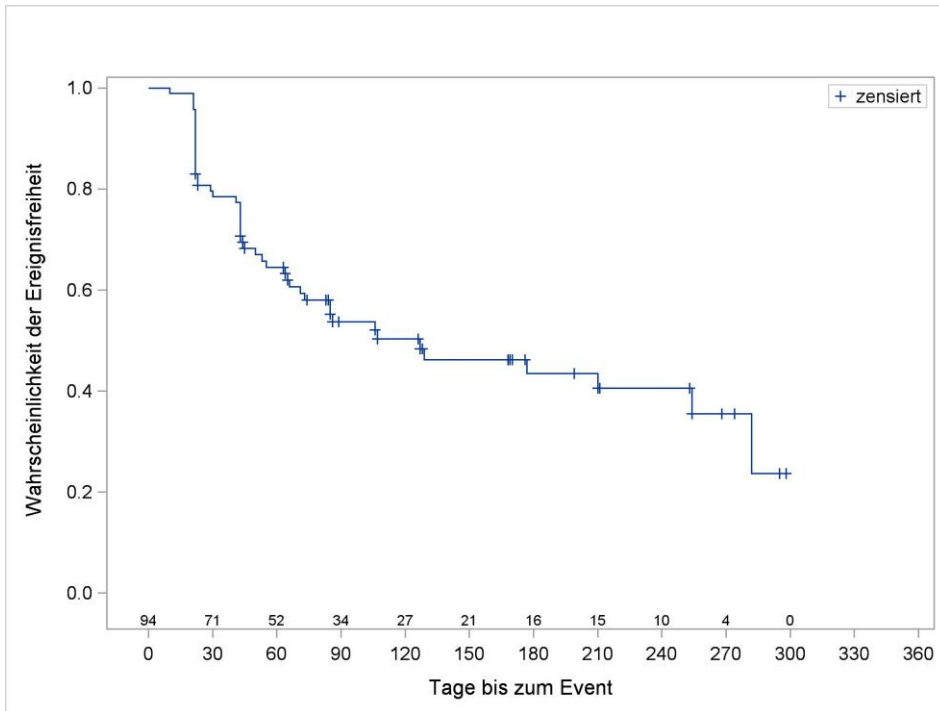


Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 – Studie CodeBreak 100

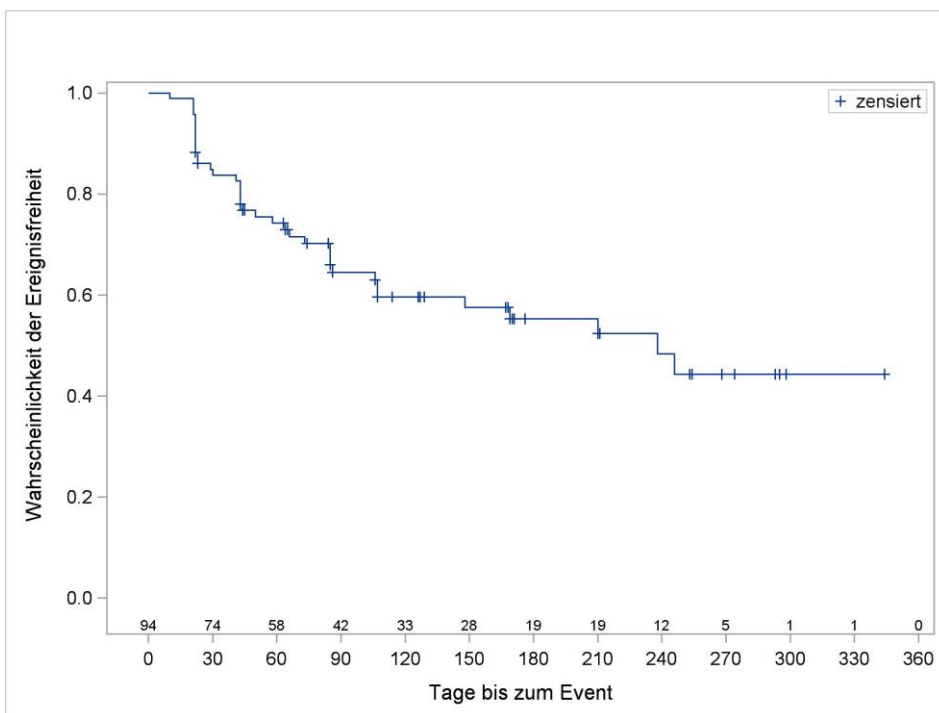


Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für Physische Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

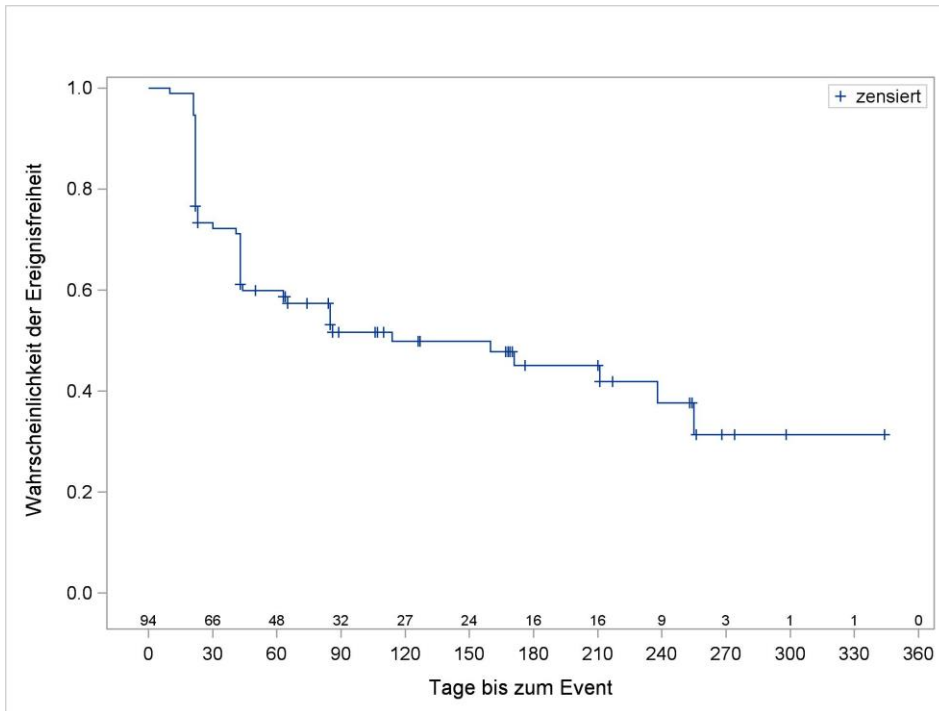


Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

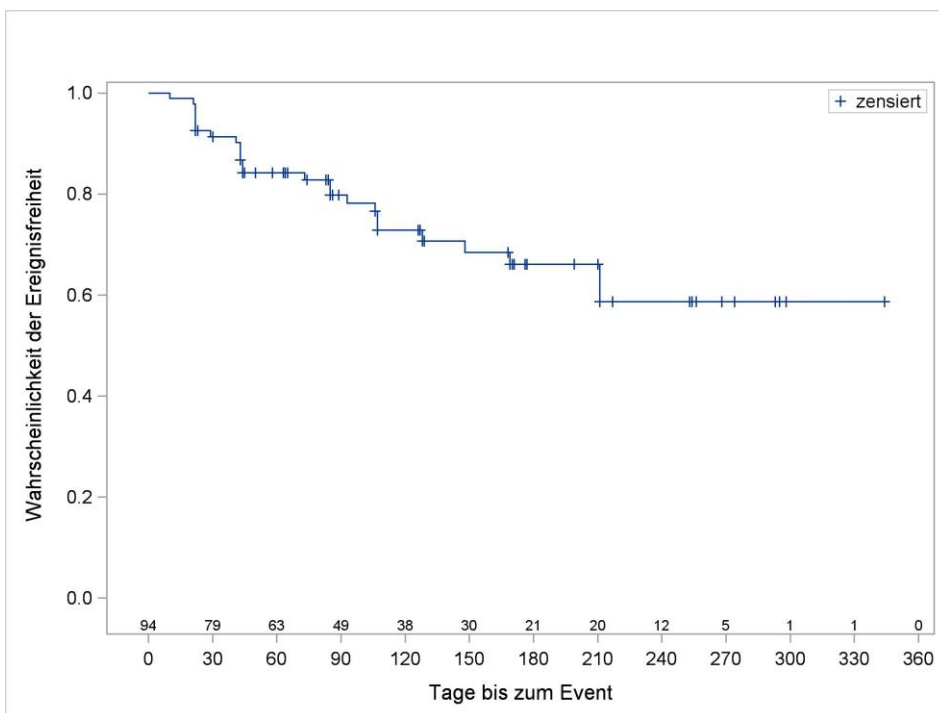


Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

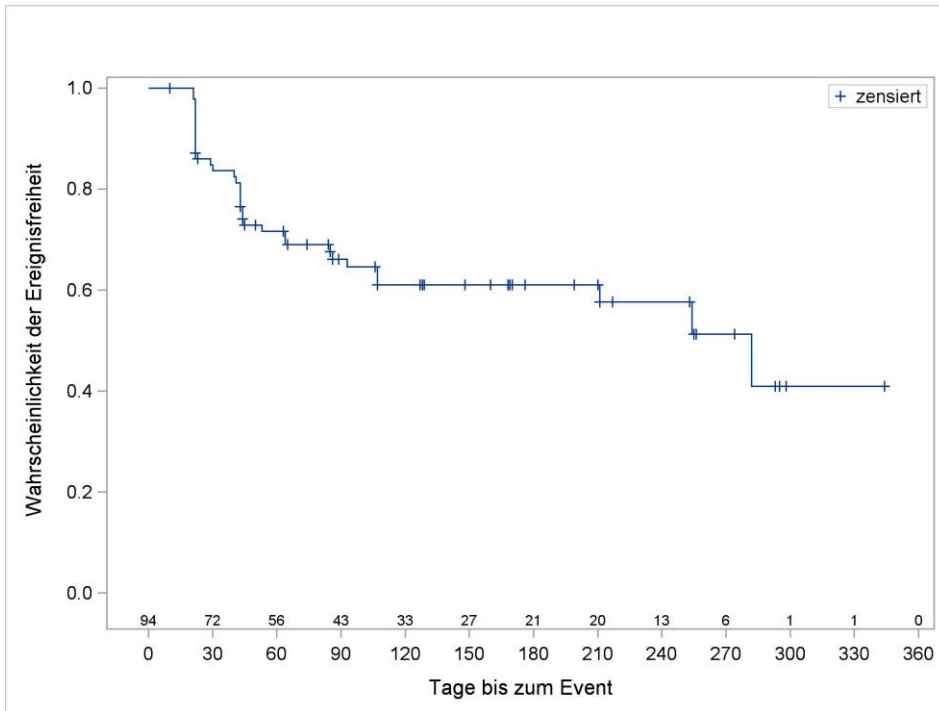


Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

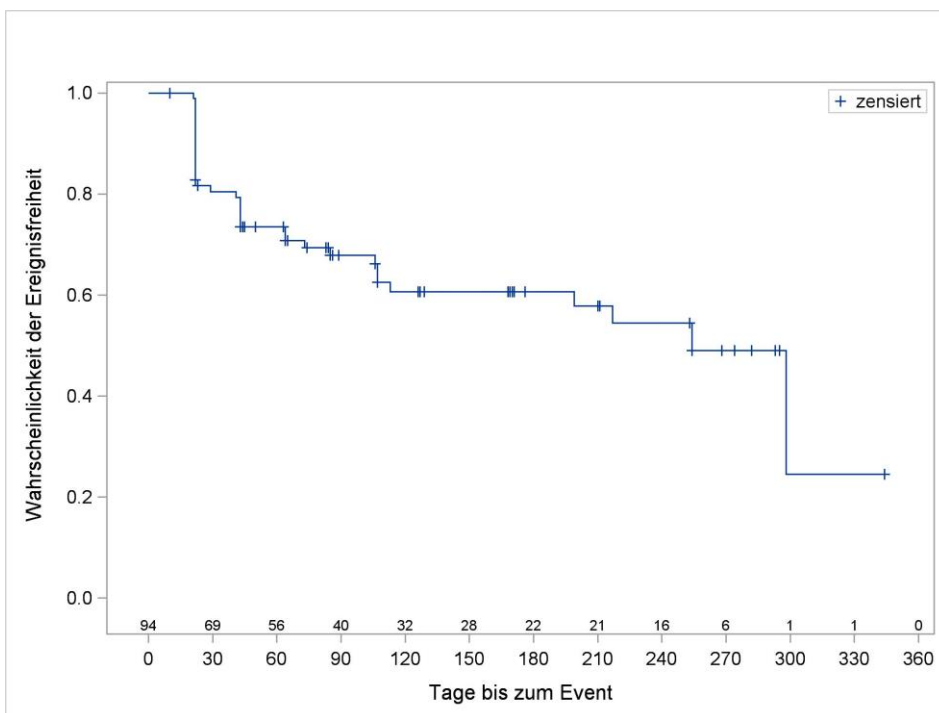


Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für Soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-C30 für Lebensqualität – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität	48/94 (51,1)	46 (48,9)	127 [66; 254]
Physische Funktion	25/94 (26,6)	69 (73,4)	n.b. [211; n.b.]
Rollenfunktion	49/94 (52,1)	45 (47,9)	114 [44; 255]
Emotionale Funktion	26/94 (27,7)	68 (72,3)	n.b. [211; n.b.]
Kognitive Funktion	35/94 (37,2)	59 (62,8)	282 [107; n.b.]
Soziale Funktion	36/94 (38,3)	58 (61,7)	254 [113; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes). Quelle: Amgen 2021c			

Die Analysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Bei vier der sechs EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen (physische Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beobachtet. Die Ergebnisse bestätigen die Analyse mit dem klinisch relevanten Wert von ≥ 10 Punkten (Tabelle 4-70).

Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven bestätigen die Ergebnisse nachfolgend (Abbildung 56 bis Abbildung 61).

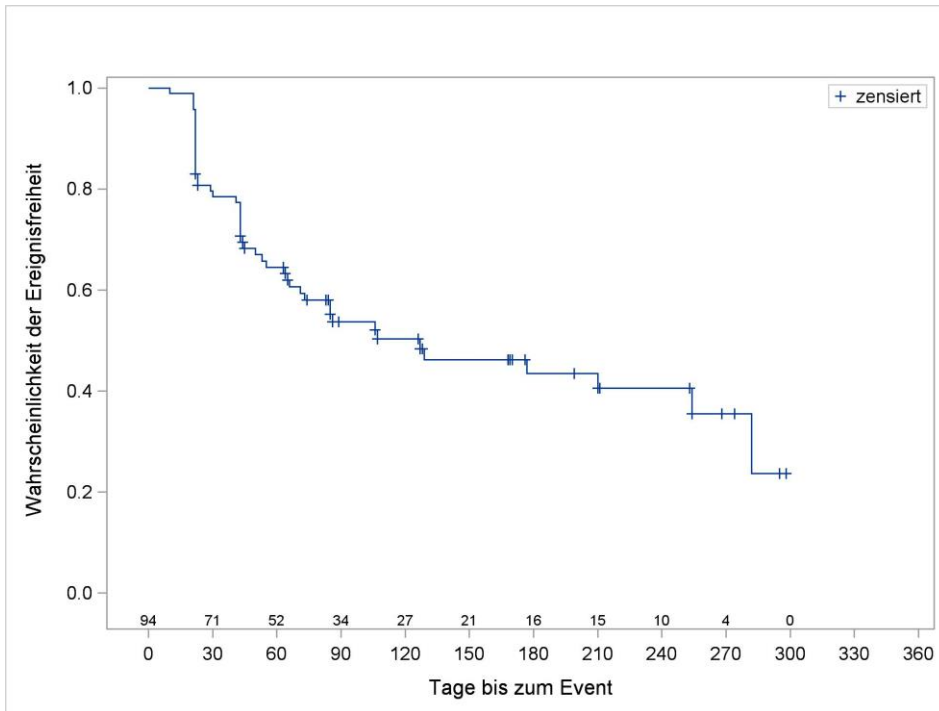


Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtgesundheitszustand / -Lebensqualität, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

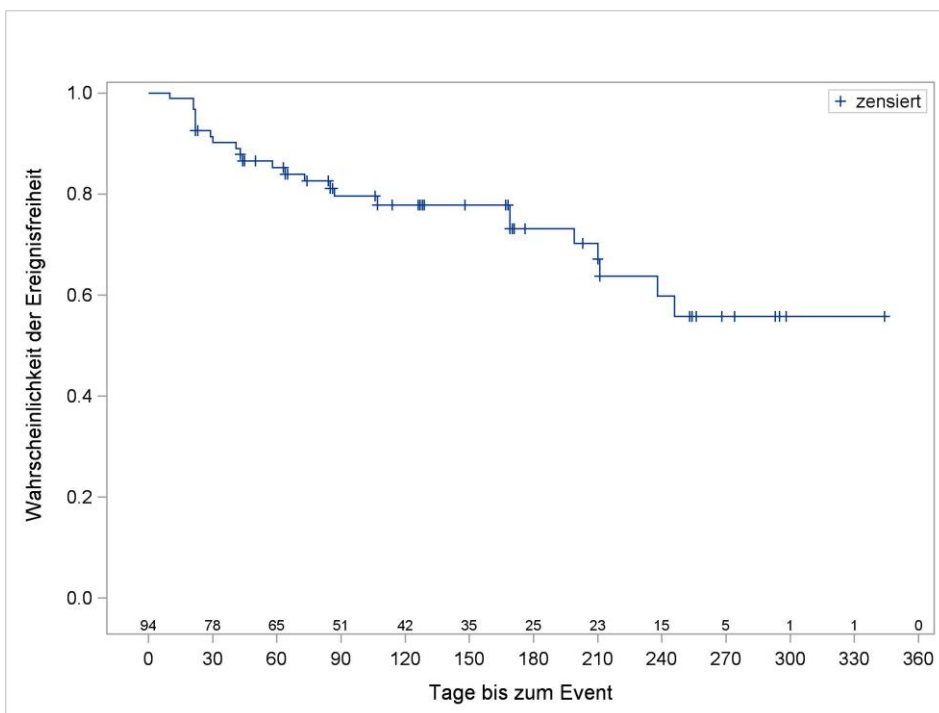


Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Physische Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

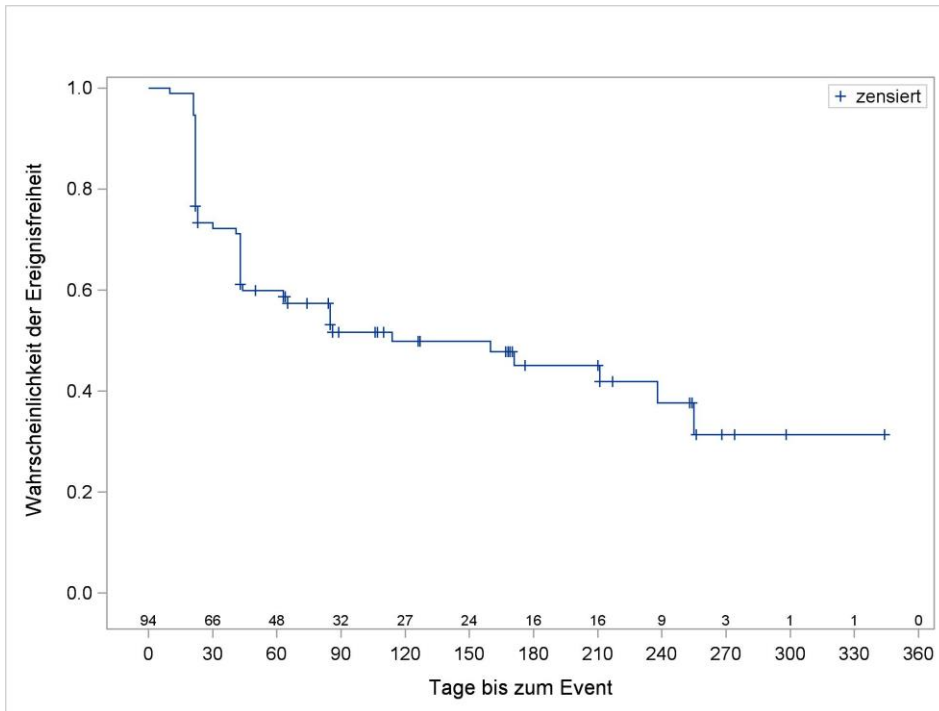


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

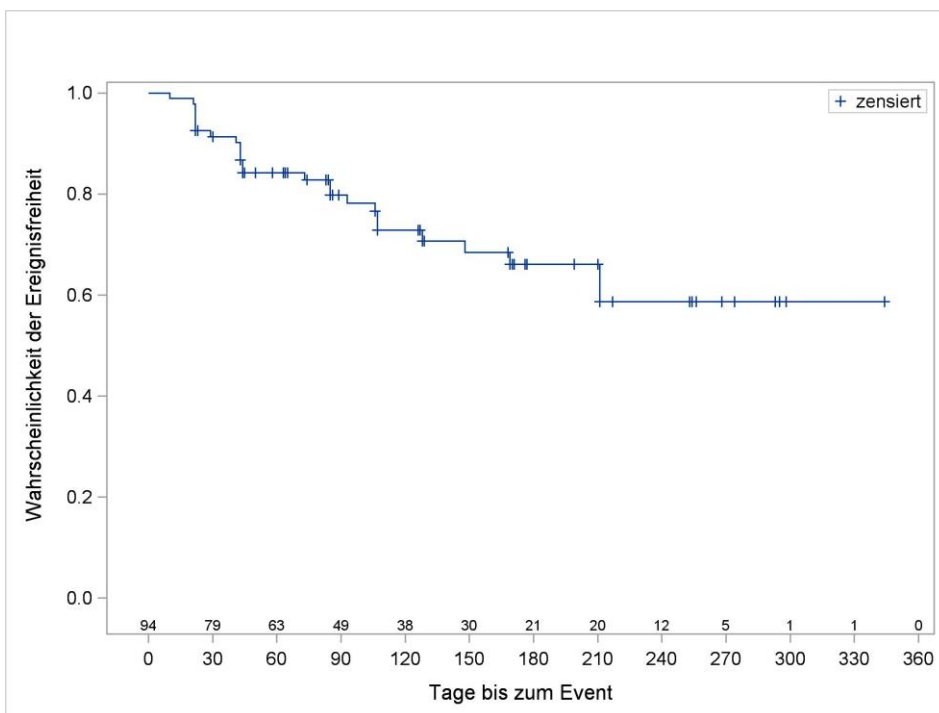


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für Emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

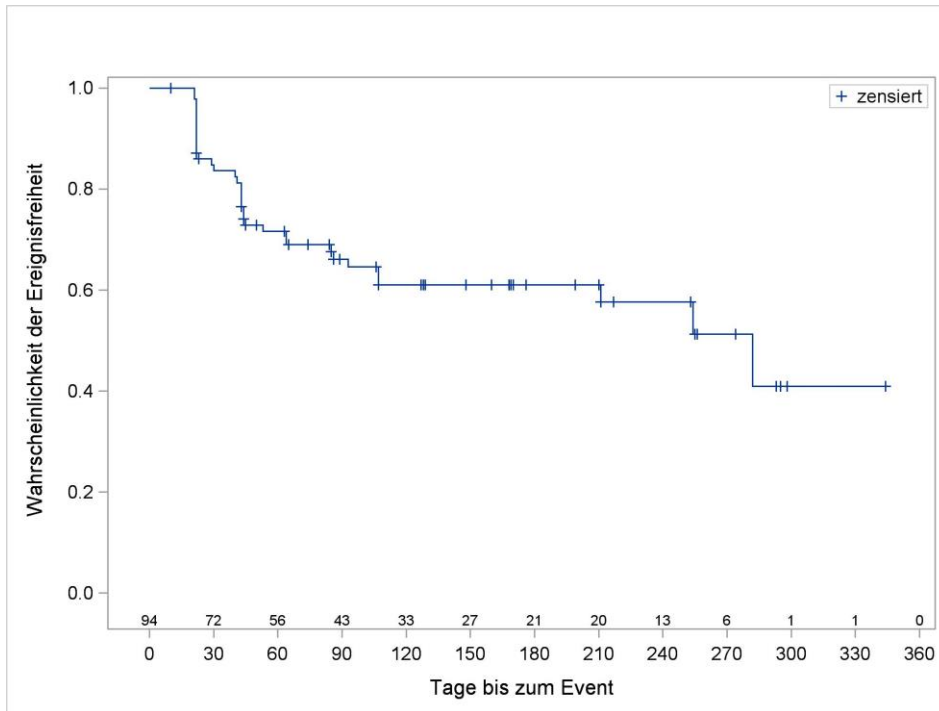


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

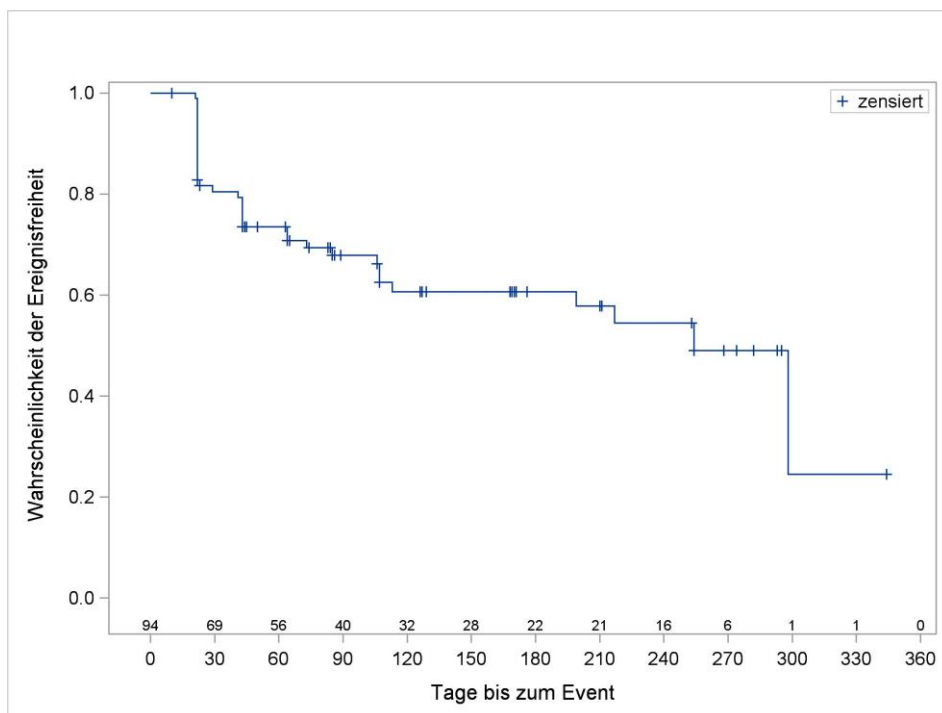


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im EORTC QLQ-30 – Studie CodeBreak 100

Übertragbarkeit der Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.6 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CodeBreak 100	<p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent) von erster Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage (+7) nach letzter Studienmedikation. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der Safety-Population (Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Studie gemäß MedDRA (Version 23.0) kodiert und der Schweregrad der Ereignisse wurde anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0 eingestuft. Bei der nach Schweregrad differenzierten Auswertung unerwünschter Ereignisse wurden Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses nur einmal, mit dem maximalen Schweregrad, berücksichtigt.</p> <p>Neben Anzahl und dem Anteil der Patienten mit UE wird die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende Kategorien eines UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate UE ○ Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Gesamtrate SUE ○ Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse ○ Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ○ Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse ○ Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Sotorasib führten ○ AESI (hepatotoxische UE, nephrotoxische UE, Pneumonitis UE) ○ Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) (hepatotoxische schwere UE, nephrotoxische schwere UE, schwere Pneumonitis UE) ○ SAESI (hepatotoxische SUE, nephrotoxische SUE, Pneumonitis SUE) ○ UE, die bei ≥ 10 Patienten <u>und</u> ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach MedDRA Systemorganklasse (SOC) / Preferred Term (PT) ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT ○ SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT ○ UE nach maximalem CTCAE-Grad <p><u>PRO-CTCAE:</u></p> <p>Fragebogen zur Ausprägung von Symptomen entsprechend PRO-CTCAE</p> <p>Schweregrad von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals, • rissigen Mundwinkeln, • juckender Haut, • Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, • Schmerzen, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen, <p>Beeinträchtigung durch</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals, • Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, • Schmerzen, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen <p>Frequenz von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen. <p>Es wurden folgende Auswertungsmethoden für jedes zu betrachtende Symptom gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); MedDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SAESI: Schwerwiegende Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Serious Adverse Event of Special Interest); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
CodeBreak 100	nein	ja	ja	ja
<p>a: In der vorliegenden Bewertung wird ITT durch SAS ersetzt. ITT: Intention-To-Treat; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set).</p>				

Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren

Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Sicherheit als niedrig bewertet.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen für die PRO-CTCAE-Skalen bezogen auf die Anzahl der zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten zum ersten Datenschnitt sind in Tabelle 4-74 dargestellt. Rücklaufquoten von mehr als 70 %, wie vom G-BA gefordert, wurden bis Visite 13 beobachtet.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100 (PRO Analyseset)			
Zyklus	N	Patienten mit ausgefüllten Fragebögen, n	Rücklaufquote (%)
PRO-CTCAE			
Baseline	126	92	73,0
2	122	100	82,0
3	108	94	87,0
4	96	82	85,4
5	91	79	86,8
6	76	65	85,5
7	62	44	71,0
9	49	38	77,6
11	45	33	73,3
13	29	21	72,4
15	7	4	57,1
17	2	1	50,0
Ende der Behandlungsphase	88	36	40,9
Sicherheits-Nachbeobachtung	28	7	25,0
Datenschnitt: 01.09.2020. PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); PRO: PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events. Quelle:Amgen 2020b			

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
UE	125 (99,2)	0,2 [0,2; 0,3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	75 (59,5)	4,3 [2,6; 7,0]
SUE	63 (50,0)	8,5 [5,1; n.b.]
UE ohne Progressionsereignisse ^b	124 (98,4)	0,2 [0,2; 0,3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ^b	72 (57,1)	5,1 [2,8; 7,4]
SUE ohne Progressionsereignisse ^c	59 (46,8)	9,0 [5,7; n.b.]
UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Sotorasib führten	11(8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020. UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS). b: Die 95 %-KI für den Median wurden mittels Log-Log-Transformation berechnet. c: Progressionsereignisse waren als jedes PT, das die Begriffe Metastase, Metastasen, metastatisch, Tumorschmerzen, NSCLC oder Adenokarzinom der Lunge enthält, definiert. CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht berechenbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event). Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b		

Bei fast allen Patienten wurden UE beobachtet (125 von 126 Patienten, 99,2 %), Tabelle 4-75. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) entwickelten 75 von 126 Patienten (59,5 %). Dabei war die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 4,3 Monate (95 %-KI: [2,6; 7,0]). Ein SUE hatten 63 von 126 Patienten (50,0 %), bei einer medianen Zeit bis zum ersten SUE von 8,5 Monaten (95 %-KI: [5,1; n.b.]).

Da bei den meisten Patienten das initiale UE vor dem Progressionsereignis auftrat, unterscheiden sich die Analysen zu UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse nur gering von den Analysen, die die Progressionsereignisse miteinschlossen.

Bei elf von 126 Patienten (8,7 %) führte ein UE zum Abbruch der Behandlung mit Sotorasib.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von AESI – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Hepatotoxische UE	40 (31,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwere hepatotoxische UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	22 (17,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Hepatotoxische SUE	7 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]
Nephrotoxische UE	21 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwere nephrotoxische UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Nephrotoxische SUE	1 (0,8)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pneumonitis UE	3 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwere Pneumonitis UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pneumonitis SUE	3 (2,4)	n.b. [n.b.; n.b.]

Datenschnitt: 01.09.2020.

UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).

b: Die 95 %-KI für den Median wurden mittels Log-Log-Transformation berechnet.

CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht berechenbar; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).

Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b

Die Ergebnisse der Analysen der a priori definierten AESI sind in Tabelle 4-76 dargestellt. Am häufigsten traten hepatotoxische UE (31,7 %), schwere hepatotoxische UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (17,5 %) und nephrotoxische UE (16,7 %) auf.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von UE, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt (SOC)	17 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Anämie	14 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Herzerkrankungen		
Gesamt (SOC)	10 (7,9)	n.b. [n.b.; n.b.]
Augenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt (SOC)	93 (73,8)	1,2 [0,7; 2,3]
Diarrhö	62 (49,2)	5,5 [2,5; n.b.]
Erbrechen	23 (18,3)	n.b. [n.b.; n.b.]
Obstipation	22 (17,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Übelkeit	37 (29,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Abdominalschmerz	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Oberer Abdominalschmerz	n.v.	n.v.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt (SOC)	58 (46,0)	7,4 [4,5; n.b.]
Fatigue	31 (24,6)	n.b. [n.b.; n.b.]
Peripheres Ödem	17 (13,5)	n.b. [10,2; n.b.]
Fieber	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt (SOC)	126	56 (44,4)
Pneumonie	126	12 (9,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt (SOC)	17 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Sturz	10 (7,9)	n.b. [n.b.; n.b.]
Untersuchungen		
Gesamt (SOC)	50 (39,7)	n.b. [4,9; n.b.]

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	26 (20,6)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	27 (21,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erhöhte alkalische Phosphatase	17 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt (SOC)	51 (40,5)	n.b. [4,9; n.b.]
Verminderter Appetit	15 (11,9)	n.b. [n.b.; n.b.]
Hypokaliämie	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamt (SOC)	65 (51,6)	5,7 [3,9; 9,0]
Rückenschmerz	20 (15,9)	n.b. [11,5; n.b.]
Gelenkschmerz	16 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Muskel-Skelett-Schmerzen	n.v.	n.v.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)		
Gesamt (SOC)	16 (12,7)	12,0 [12,0; n.b.]
NSCLC	n.v.	n.v.
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt (SOC)	27 (21,4)	n.b. [n.b.; n.b.]
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamt (SOC)	22 (17,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)	62 (49,2)	5,1 [3,5; n.b.]
Atemnot	24 (19,0)	n.b. [n.b.; n.b.]
Husten	16 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Produktiver Husten	10 (7,9)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pleuraerguss	12 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt (SOC)	35 (27,8)	n.b. [n.b.; n.b.]
Juckreiz	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Gefäßerkrankungen		
Gesamt (SOC)	21 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020.		
UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.		
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).		

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
b: Die 95 %-KI für den Median wurden mittels Log-Log-Transformation berechnet.		
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; KM: Kaplan-Meier; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); n.v.: nicht vorhanden; SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).		
Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b		

Die Ergebnisse der Analysen zu häufigen UE (Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) nach MedDRA SOC / PT sind in Tabelle 4-77 dargestellt.

Die fünf häufigsten UE auf SOC-Ebene waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (73,8 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (51,6 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (49,2 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (46,0 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44,4 %).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt (SOC)	13 (10,3)	n.b. [n.b.; n.b.]
Diarrhö	7 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	8 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt (SOC)	16 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pneumonie	9 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Untersuchungen		
Gesamt (SOC)	21 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	9 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	9 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt (SOC)	8 (6,3)	n.b. [n.b.; n.b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	12 (9,5)	n.b. [11,8; n.b.]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)		
Gesamt (SOC)	15 (11,9)	12,0 [12,0; n.b.]
NSCLC	8 (6,3)	12,0 [12,0; n.b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)	22 (17,5)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pleuraerguss	7 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020.		
UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.		
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).		
b: Die 95 %-KI für den Median wurden mittels Log-Log-Transformation berechnet.		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht berechenbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).		
Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b		

Die Ergebnisse der Analysen zu häufigen schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm auftraten) nach MedDRA SOC / PT sind in Tabelle 4-78 dargestellt.

Die fünf häufigsten schweren UE auf SOC-Ebene waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (17,5 %), Untersuchungen (16,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,7 %), gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (11,9 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10,3 %).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Sicherheit – Zeit bis zum Auftreten von SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm auftraten nach SOC / PT – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt (SOC)	11 (8,7)	n.b. [n.b.; n.b.]

CodeBreak 100		
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)	
	Ereignis (%)	KM Median (Monate) [95 %-KI]^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt (SOC)	16 (12,7)	n.b. [n.b.; n.b.]
Pneumonie	9 (7,1)	n.b. [n.b.; n.b.]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamt (SOC)	7 (5,6)	n.b. [11,8; n.b.]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)		
Gesamt (SOC)	14 (11,1)	12,0 [12,0; n.b.]
NSCLC	8 (6,3)	12,0 [12,0; n.b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)	18 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]
Datenschnitt: 01.09.2020.		
UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.		
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).		
b: Die 95 %-KI für den Median wurden mittels Log-Log-Transformation berechnet.		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n.b.: nicht berechenbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).		
Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b		

Die Ergebnisse der Analysen zu häufigen SUE (Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) nach MedDRA SOC / PT sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Die häufigsten SUE auf SOC-Ebene waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (14,3 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,7 %), sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (11,1 %).

Nachfolgend sind in Tabelle 4-80 UE nach maximalem CTCAE-Grad deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Sicherheit – UE nach maximalem CTCAE-Grad – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100	
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)
	Ereignis (%)
CTCAE-Grad 1	15 (11,9)
CTCAE-Grad 2	35 (27,8)
CTCAE-Grad 3	54 (42,9)

CodeBreak 100	
Endpunkt	Sotorasib (SAS, N=126^a)
	Ereignis (%)
CTCAE-Grad 4	3 (2,4)
CTCAE-Grad 5	18 (14,3)
Datenschnitt: 01.09.2020.	
UE (treatment-emergent) sind definiert als UE ab Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 30 nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.	
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAS).	
CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); SAS: Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).	
Quelle: Amgen 2020a; Amgen 2021b	

PRO-CTCAE

Tabelle 4-81: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf im PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
Schweregrad von			
Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals ^a	87	1,14 (0,44)	0,07 [-0,02; 0,16]
rissigen Mundwinkeln	87	1,15 (0,45)	-0,03 [-0,10; 0,05]
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen ^a	87	1,66 (0,95)	-0,07 [-0,24; 0,11]
juckender Haut ^a	87	1,36 (0,65)	0,10 [-0,09; 0,30]
Schmerzen	59	2,97 (0,85)	0,07 [-0,18; 0,32]
Muskelschmerzen	48	2,67 (0,81)	-0,16 [-0,39; 0,06]
Gelenkschmerzen	40	2,65 (0,83)	-0,01 [-0,27; 0,26]
Beeinträchtigung durch			
Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals ^b	6	1,50 (0,84)	n.b.
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen ^a	34	1,82 (1,09)	0,02 [-0,29; 0,32]
Schmerzen	59	2,47 (1,10)	0,21 [-0,08; 0,51]
Muskelschmerzen ^a	47	2,17 (0,96)	-0,00 [-0,32; 0,32]
Gelenkschmerzen ^a	36	2,22 (0,99)	0,12 [-0,20; 0,44]
Frequenz von			
Schmerz ^a	87	2,56 (1,34)	0,00 [-0,27; 0,28]

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl Patienten	Mittelwert (StD) bei Baseline	LS-Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline [95 %-KI]
Muskelschmerzen	87	2,16 (1,18)	-0,04 [-0,25; 0,17]
Gelenkschmerzen ^a	87	1,97 (1,16)	0,07 [-0,32; 0,45]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Konvergenzkriterien erfüllt, aber finale Hessematrix ist nicht positiv definit. b: Modellierung wegen zu vieler Auswertungen der Likelihood angehalten. Zur Auswertung wurde ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen mit der Veränderung im Vergleich zu Baseline als abhängige Variable und dem Ausgangswert als Kovariate genutzt. KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean); n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes); StD: Standardabweichung (standard deviation). Quelle: Amgen 2021c			

Die Auswertung der PRO-CTCAE, Veränderung zu Baseline, zeigte durchweg geringfügige mittlere Änderungen (Tabelle 4-81). Der Schweregrad in allen Skalen war zu Baseline niedrig und änderte sich im Studienverlauf kaum.

Die Verlaufskurve der Veränderungen zu Baseline aus ANCOVA-Modellen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Schweregrad von			
Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals	24/88 (27,3)	64 (72,7)	259 [176; n.b.]
rissigen Mundwinkeln	14/88 (15,9)	74 (84,1)	309 [260; n.b.]
juckender Haut	38/88 (43,2)	50 (56,8)	212 [84; n.b.]
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	28/88 (31,8)	60 (68,2)	n.b. [160; n.b.]
Schmerzen	28/76 (36,8)	48 (63,2)	211 [107; n.b.]
Muskelschmerzen	22/69 (31,9)	47 (68,1)	n.b. [148; n.b.]
Gelenkschmerzen	21/65 (32,3)	44 (67,7)	253 [199; n.b.]

CodeBreak 100			
Endpunkt	Sotorasib (PRO Analyseset)		
	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)	Anzahl zensierter Patienten n (%)	Median (Tage) [95 %-KI]^a
Beeinträchtigung durch			
Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals	3/30 (10,0)	27 (90,0)	n.b. [210; n.b.]
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	14/52 (26,9)	38 (73,1)	n.b. [169; n.b.]
Schmerzen	27/74 (36,5)	47 (63,5)	217 [106; n.b.]
Muskelschmerzen	24/67 (35,8)	43 (64,2)	351 [148; 351]
Gelenkschmerzen	18/63 (28,6)	45 (71,4)	n.b. [167; n.b.]
Frequenz von			
Schmerz	42/88 (47,7)	46 (52,3)	127 [65; n.b.]
Muskelschmerzen	37/88 (42,0)	51 (58,0)	169 [85; n.b.]
Gelenkschmerzen	44/88 (50,0)	44 (50,0)	85 [64; 253]
Datenschnitt: 01.09.2020. a: Berechnet mit Kaplan-Meier-Methodik; KI berechnet über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Der Original-Wertebereich {1; 2; 3; 4; 5} wurde zu {0; 25; 50; 75; 100} transformiert, um eine Veränderung um 15 Punkte abbilden zu können. KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes). Quelle: Amgen 2021c			

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Sicherheitsskalen des PRO-CTCAE, sind in Tabelle 4-82 dargestellt.

Bei allen Skalen zur Beurteilung des Schweregrads der Symptomatik und der Beeinträchtigung durch die Symptomatik war die mediane Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung entweder nicht oder nach sieben bis zwölf Monaten erreicht. Bei Skalen zur Beurteilung der Häufigkeit der Symptomatik traten Verschlechterungen im Median bei Gelenkschmerzen nach etwa drei Monaten, Schmerzen nach etwa vier Monaten und Muskelschmerzen nach mehr als fünf Monaten auf. Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven werden nachfolgend dargestellt (Abbildung 62 bis Abbildung 76).

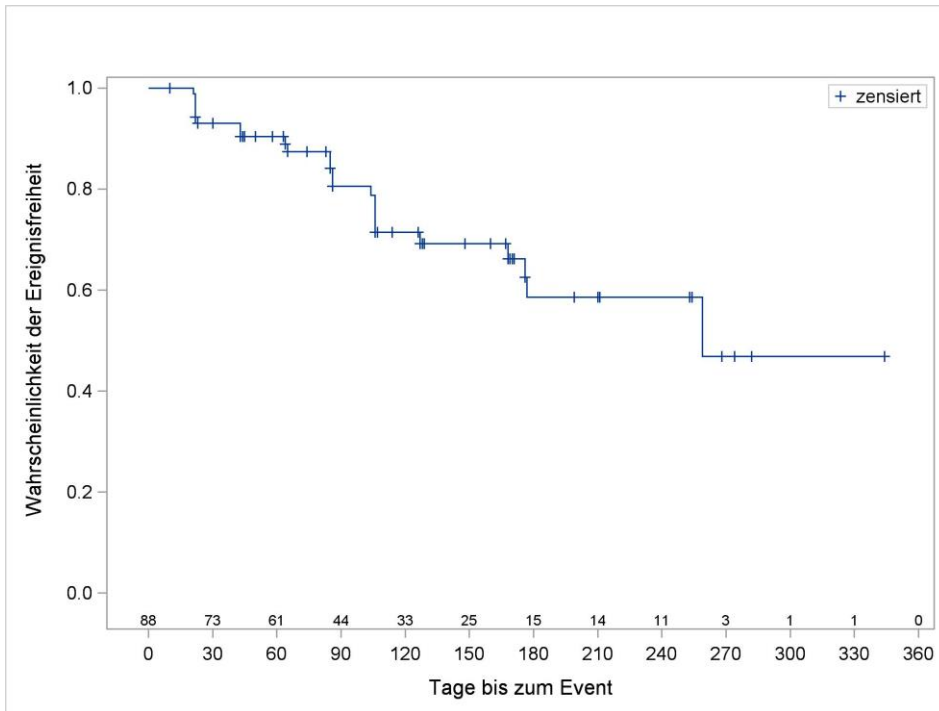


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

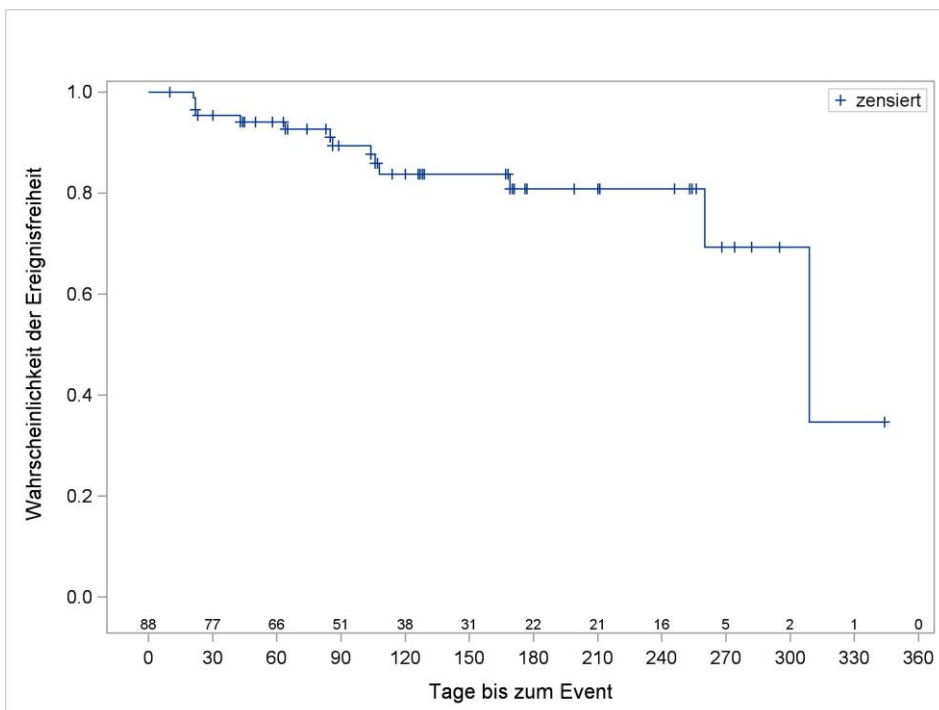


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von rissigen Mundwinkeln, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

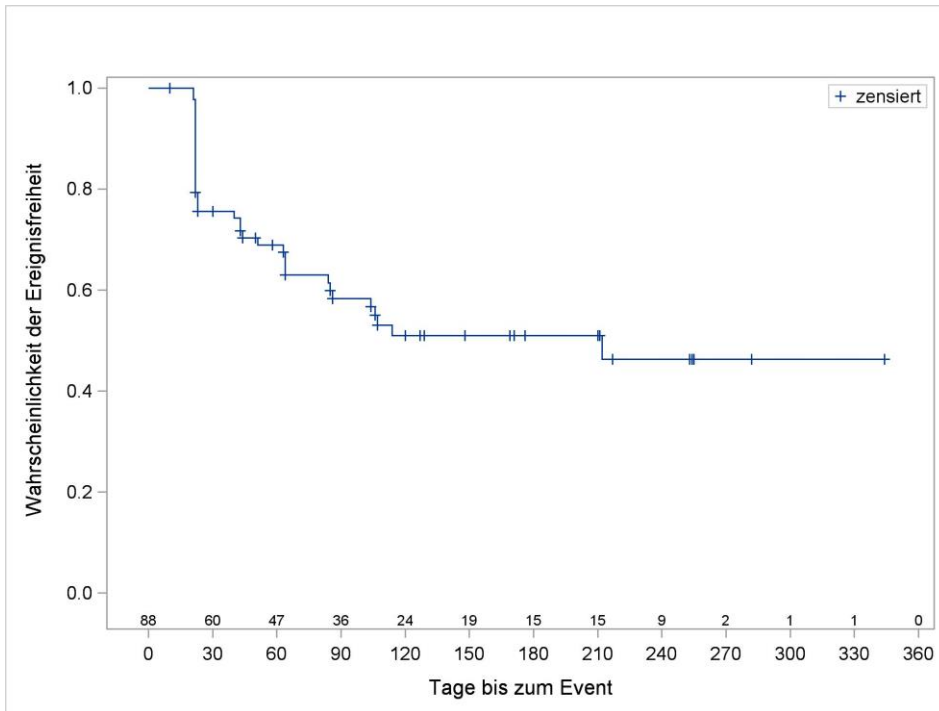


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von juckender Haut, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

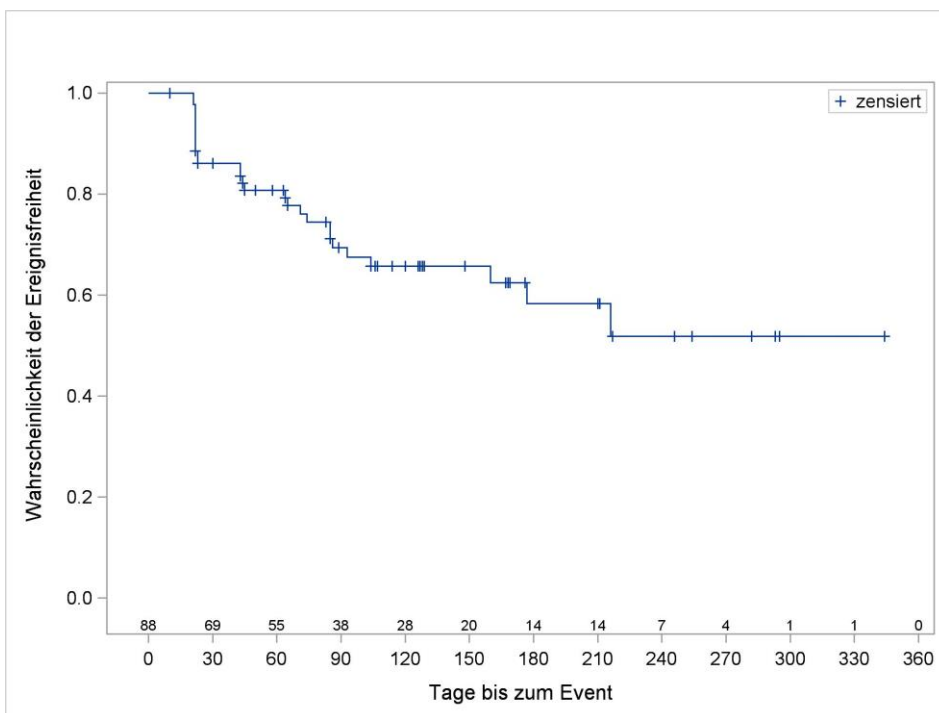


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

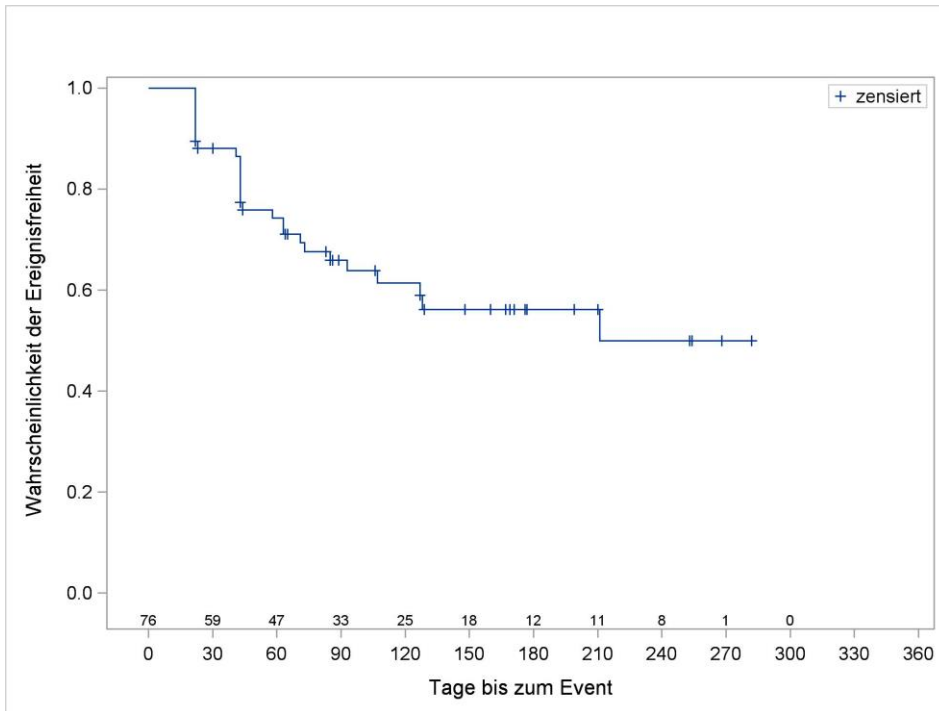


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

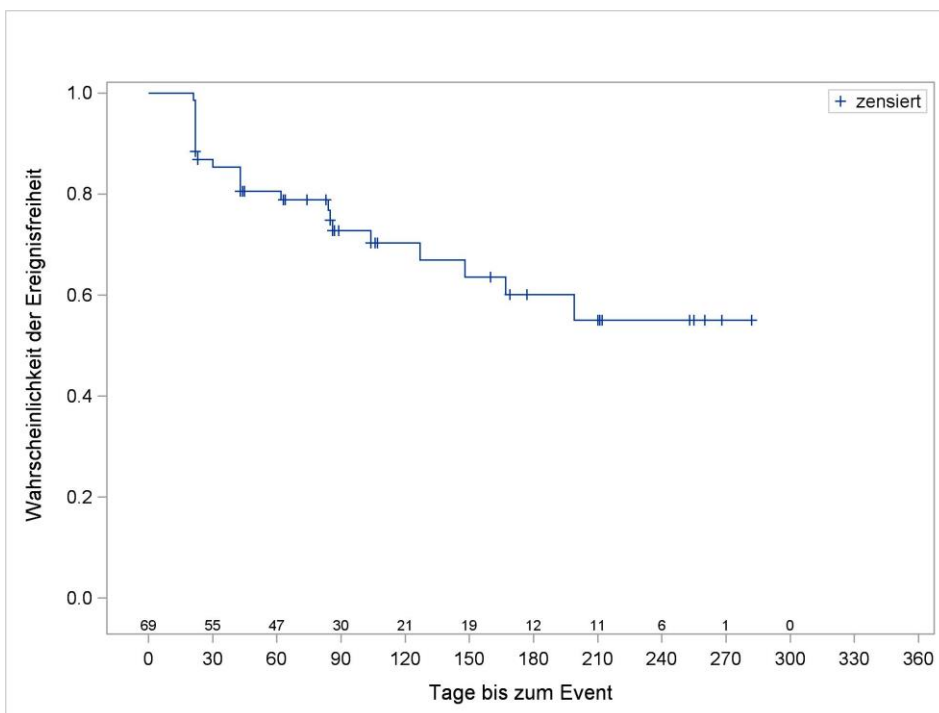


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

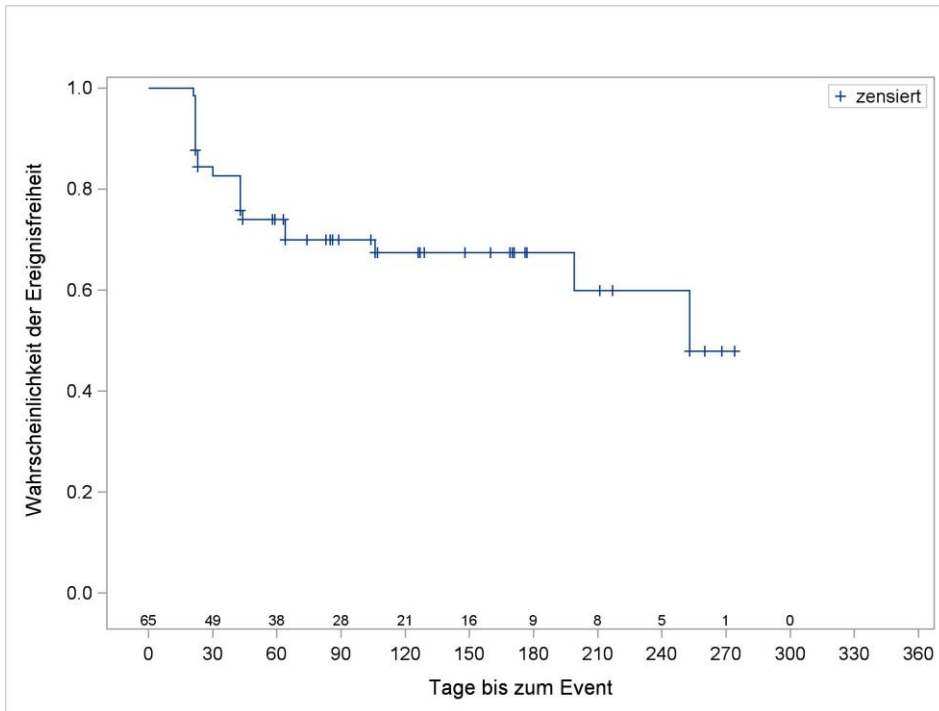


Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Schweregrad von Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

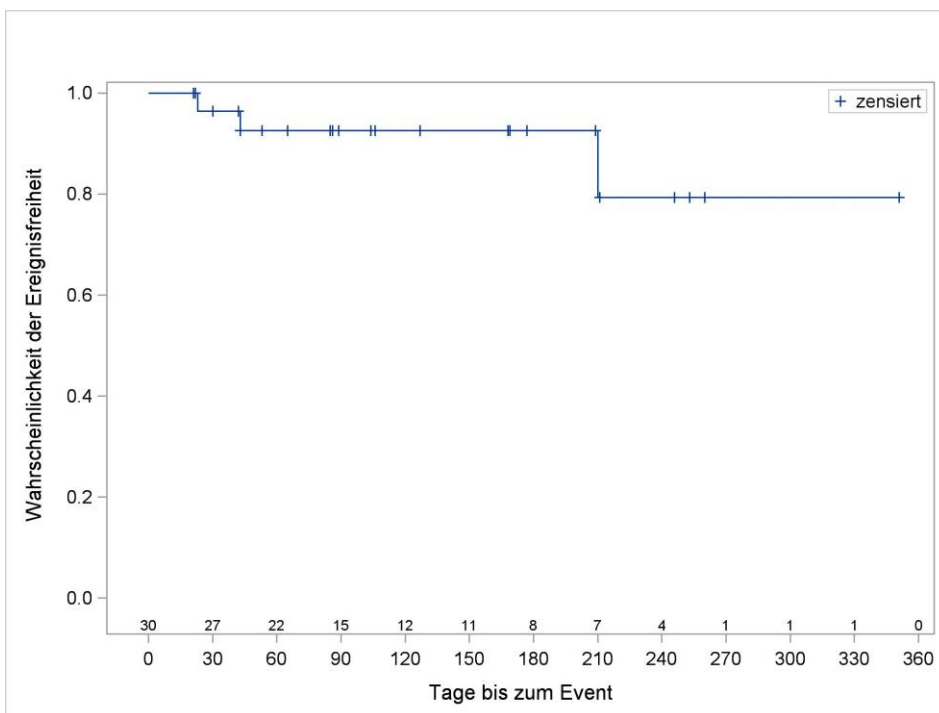


Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

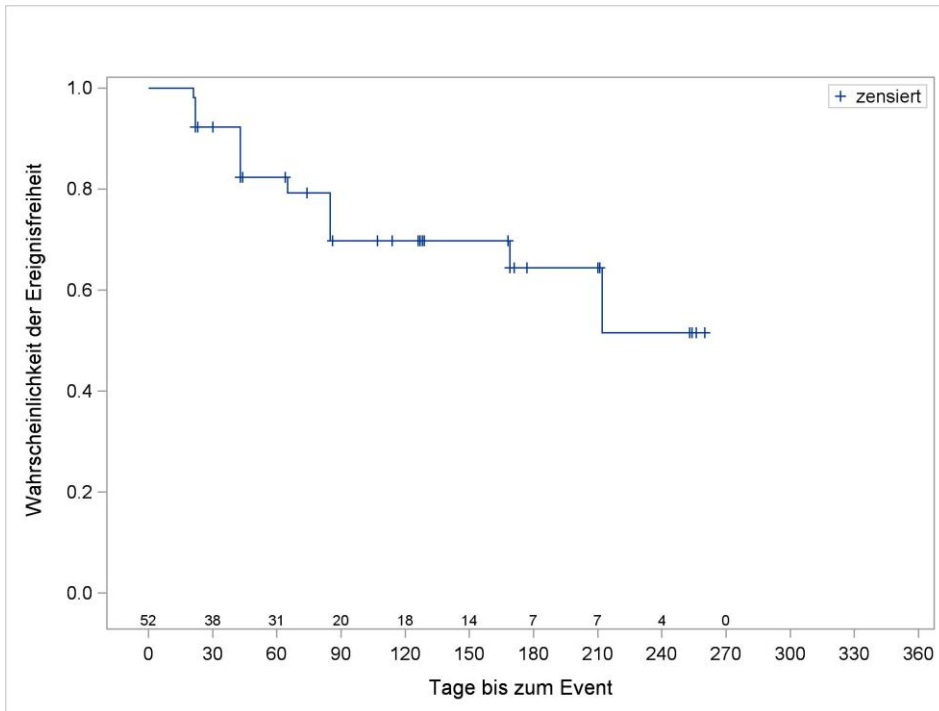


Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

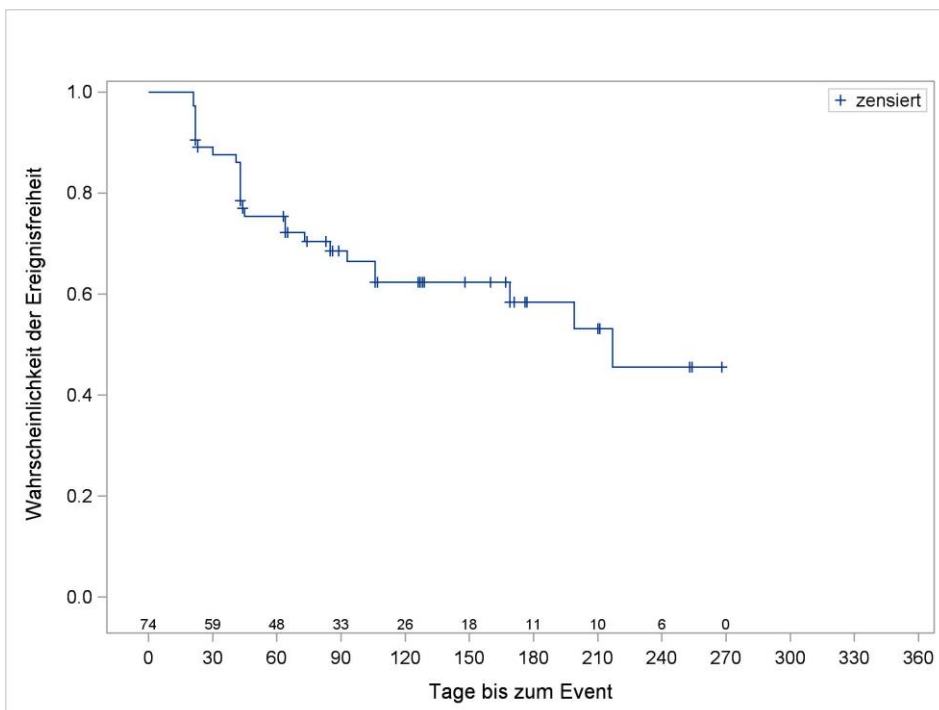


Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

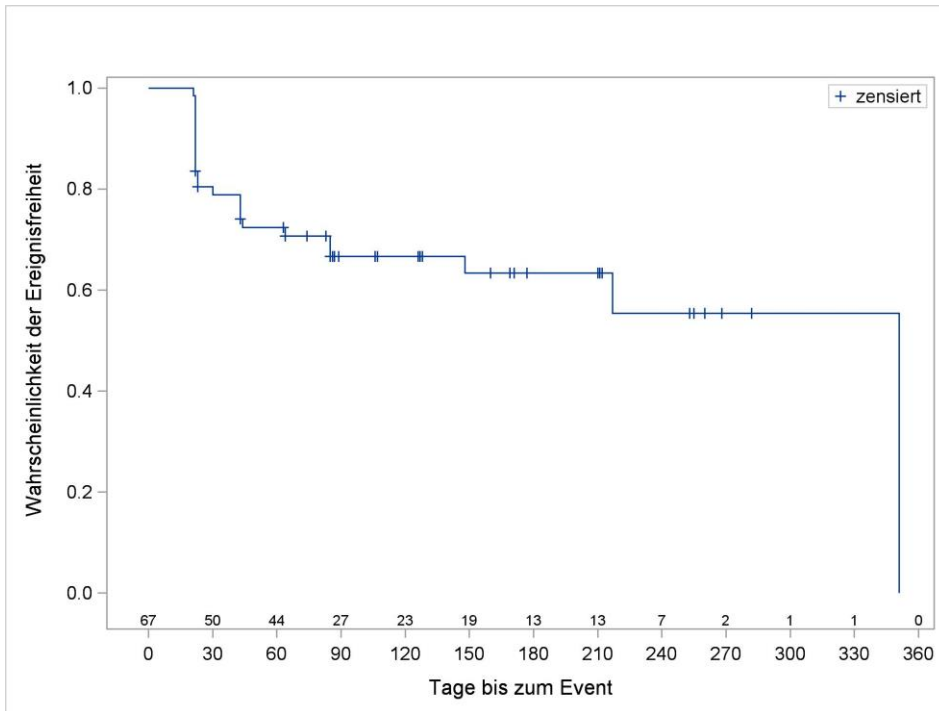


Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

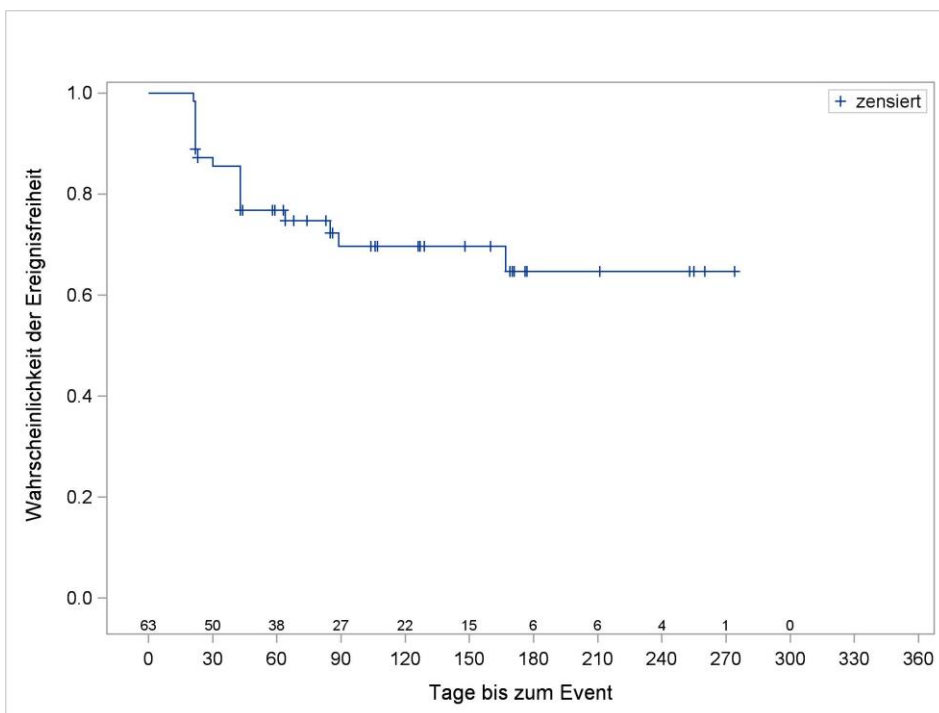


Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für Beeinträchtigung durch Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

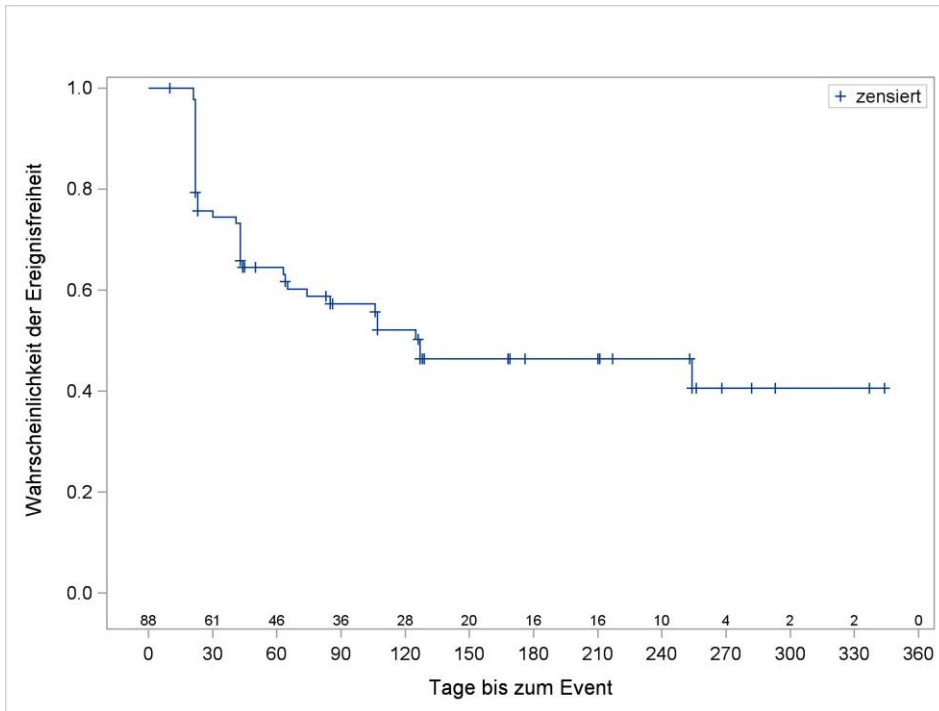


Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für Schmerzfrequenz, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

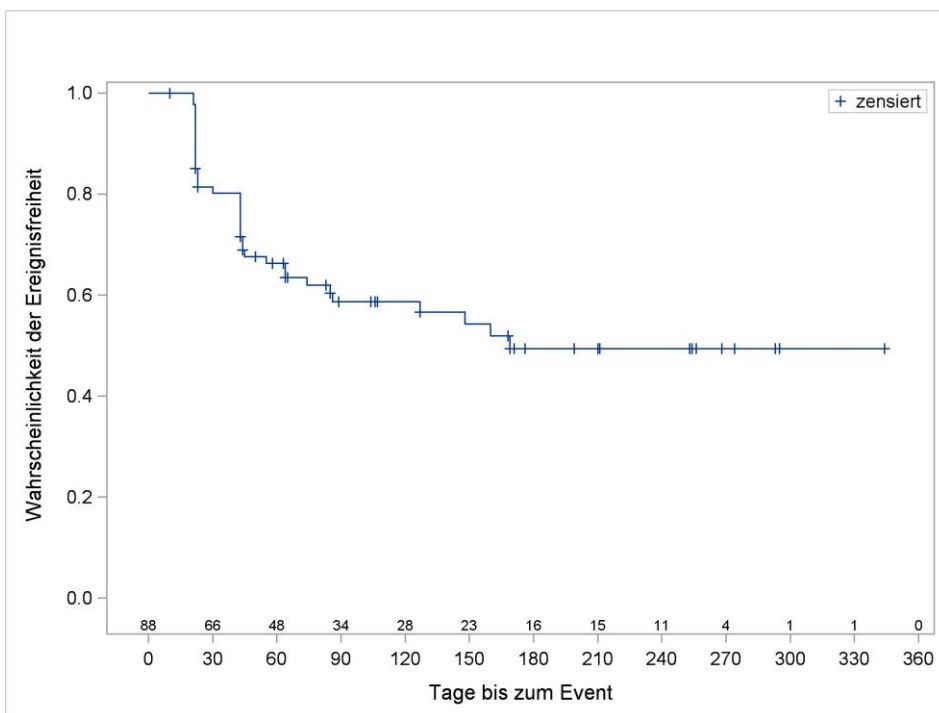


Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für Frequenz von Muskelschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

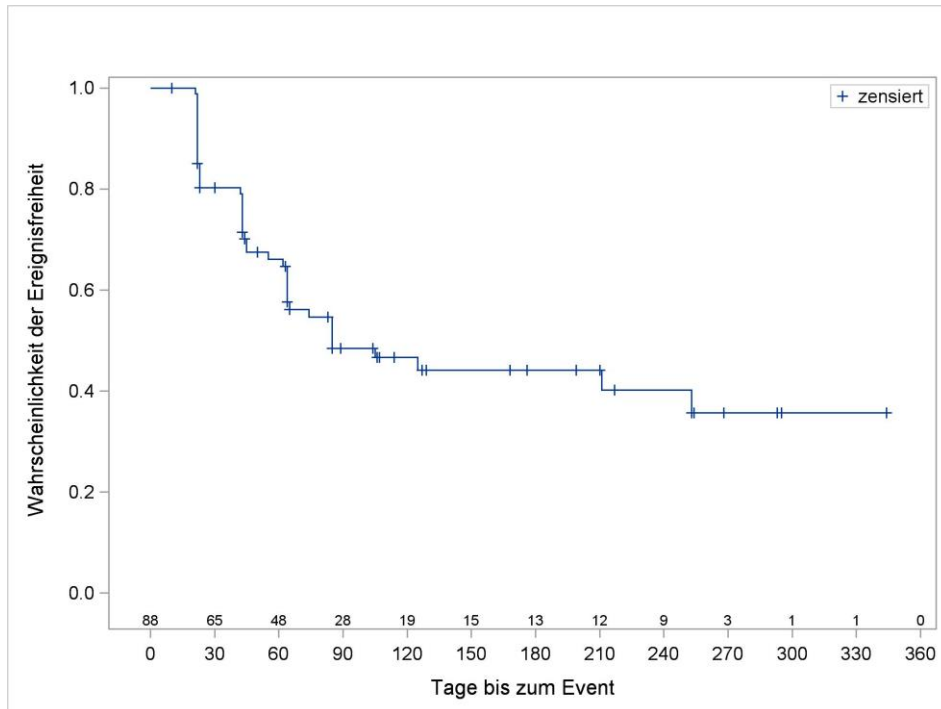


Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Frequenz von Gelenkschmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im PRO-CTCAE – Studie CodeBreak 100

Übertragbarkeit der Ergebnisse für Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest untersucht werden. Interaktionstests sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien – wie der Studie CodeBreak 100 – nicht möglich. Die Subgruppenanalysen zur Studie CodeBreak 100 sind daher in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
CodeBreak 100	ja (ClinicalTrialsGOV 2021a; EU-Clinical Trials Register 2018; WHO ICTRP 2018)	ja (Amgen 2020a)	ja (Skoulidis 2021)
CRISP KRAS G12C	ja (ClinicalTrialsGOV 2021b; WHO ICTRP 2021)	ja (AIO 2021)	nein

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Zur Nutzenbewertung von Sotorasib wurde die offene, nicht kontrollierte Phase II Zulassungsstudie CodeBreak 100 sowie die KRAS G12C-Population aus dem CRISP-Register (Vergleichskohorte) herangezogen.

Bei CodeBreak 100 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von Sotorasib im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit KRAS G12C-Mutation. Die Studie wurde an 59 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Frankreich, Belgien, Deutschland, der Schweiz, Österreich, Japan, Südkorea, Australien, Brasilien, Rumänien, Spanien, Ungarn und Griechenland durchgeführt. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs erfolgte ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den Vereinigten Staaten sowie dem Vereinigten Königreich. Die Studie CodeBreak 100 wurde anhand des TREND-Statements zur Bewertung der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-F). Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem relevanten ersten Datenschnitt der präspezifizierten Analyse vom 01.09.2020. Ein weiterer Datenschnitt wurde drei Monate später von der FDA ausschließlich für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Ansprechen nachgefordert. Da dieser Datenschnitt in unmittelbar zeitlicher Nähe zum primären Datenschnitt liegt, wurde dieser ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Das CRISP Register beschreibt die Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC (Stadium I bis IV) oder SCLC (Stadium I bis IV) in Deutschland. Die auf diesem Register aufsetzende Sekundärdatenanalyse CRISP KRAS G12C beschreibt das Gesamtüberleben sowie das PFS bei Zweitlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und KRAS G12C Mutation.

Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA handelt es sich bei einarmigen Interventionsstudien um Studien des Evidenzlevels IV. Die zur Einordnung der Effekte von Sotorasib herangezogene Registerstudie ist eine Sekundärdatenanalyse, aufbauend auf dem CRISP-Register und ebenfalls dem Evidenzlevel IV zuzuordnen.

Studienqualität

Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns, wurde für die Studien CodeBreak 100 und CRISP KRAS G12C keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen (Anhang 4-F). Aufgrund der standardisierten Erfassung und der eindeutigen und

objektiven Bestimmung und Bewertung einzelner patientenrelevanter Endpunkte lassen sich dennoch belastbare Nutzaussagen treffen.

Validität der Endpunkte

Bei den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten handelt es sich um etablierte Endpunkte in onkologischen Studien (Abschnitt 4.2.5.2). Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist anhand objektiver Kriterien bestimmbar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft wird. Um einer möglichen Verzerrung durch das offene Studiendesign entgegenzuwirken, wurden Endpunkte, die das Ansprechen oder die Progression betrafen, durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST-Kriterien). Das Verzerrungspotential wurde daher für diese Endpunkte ebenfalls als niedrig eingestuft. Bei Endpunkten, die auf einer Selbsteinschätzung des Patienten beruhen, wie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, konnte die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird daher für diese Endpunkte als hoch eingestuft. Bei UE und AESI jeglichen Schweregrads ist die Möglichkeit einer erhöhten Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen. Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie CodeBreak 100 als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Anhaltspunkte einzustufen sind.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib in der Indikation „Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde“, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie CodeBreak 100 im Vergleich zu den Daten der CRISP *KRAS* G12C-Population. Die Patienten dieser Vergleichskohorte sind mit den Patienten der Studie CodeBreak 100 vergleichbar und erhielten eine dem deutschen Versorgungskontext entsprechende patientenindividuelle Zweitlinientherapie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib beurteilt wird, sind in Tabelle 4-84 zusammengefasst.

Tabelle 4-84: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse CodeBreak 100	Ergebnisse CRISP KRAS G12C	Wahrscheinlichkeit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [9,5; n.b.]	Monate (Median): 9,2 95 %-KI: [7,2; 12,0]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Differenz: 2,8 Monate		
Morbidität			
PFS	Monate (Median): 6,7 95 %-KI: [4,9; 8,1]	Monate (Median): 4,1 95 %-KI: [2,5; 5,7]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Differenz: 2,6 Monate		
Ansprechen	ORR Ereignisse: 46 (37,4 %) 95 %-KI: [28,8; 46,6]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	DCR Ereignisse: 99 (80,5 %) 95 %-KI: [72,4; 87,1]	-	
	DOR Ereignisse: 14 (30,4 %) Monate (Median): 8,4 95 %-KI: [6,9; 8,4]	-	
Symptomatik EORTC QLQ-C30 ^a	<u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</u> Fatigue Tage (Median): 107 95 %-KI: [50; n.b.] Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.] Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169] Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.] Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Übelkeit und Erbrechen Tage (Median): 298 95 %-KI: [111; n.b.]</p> <p>Schmerz Tage (Median): 85 95 %-KI: [64; 169]</p> <p>Appetitverlust Tage (Median): 246 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Diarrhö Tage (Median): 127 95 %-KI: [85; 209]</p>	-	
	<p><u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u></p> <p>Fatigue LS-Mean: -3,81 95 %-KI: [-8,34; 0,72]</p> <p>Atemnot LS-Mean: -4,81 95 %-KI: [64; 169]</p> <p>Schlaflosigkeit LS-Mean: -3,96 95 %-KI: [-9,37; 1,45]</p> <p>Obstipation LS-Mean: -9,09 95 %-KI: [-13,61; -4,56]</p>	-	
Symptomatik EORTC QLQ-LC13 ^a	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Atemnot Tage (Median): 282 95 %-KI: [199; n.b.]</p> <p>Periphere Neuropathie Tage (Median): 309 95 %-KI: [211; n.b.]</p> <p>Schmerzen (Arm / Schulter) Tage (Median): 274 95 %-KI: [148; n.b.]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

	<p>Schmerzen (andere) Tage (Median): 110 95 %-KI: [64; n.b.]</p> <p>Schmerzen (Thorax) Tage (Median): 254 95 %-KI: [168; n.b.]</p>		
Symptomatik EQ-5D VAS ^a	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Tage (Median): 211 95 %-KI: [148; 309]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a			
EORTC QLQ-C30	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</u></p> <p>Gesamtgesundheitszustand / - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254]</p> <p>Physische Funktion Tage (Median): 238 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255]</p> <p>Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.]</p> <p>Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]</p>	-	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<p><u>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</u></p> <p>Gesamtgesundheitszustand / - Lebensqualität Tage (Median): 127 95 %-KI: [66; 254]</p> <p>Rollenfunktion Tage (Median): 114 95 %-KI: [44; 255]</p>	-	

	Kognitive Funktion Tage (Median): 282 95 %-KI: [107; n.b.]		
	Soziale Funktion Tage (Median): 254 95 %-KI: [113; n.b.]		
	<u>Veränderung im Vergleich zu Baseline</u> Gesundheitszustand / - Lebensqualität LS-Mean: -2,79 95 %-KI: [-6,92; 1,34]	-	
	Rollenfunktion LS-Mean: -4,42 95 %-KI: [-9,72; 0,87]		
	Kognitive Funktion LS-Mean: -0,72 95 %-KI: [-4,42; 2,98]		
Sicherheit^b			
Expositionsdauer	Median: 5,5 Monate		
Zeit bis zum Auftreten von UE			
UE	Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Monate (Median): 4,3 95 %-KI: [2,6; 7,0]	-	
SUE	Monate (Median): 8,5 95 %-KI: [5,1; n.b.]	-	
UE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 0,2 95 %-KI: [0,2; 0,3]	-	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [2,8; 7,4]	-	
SUE ohne Progressionsereignisse	Monate (Median): 9,0 95 %-KI: [5,7; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Monate (Median): 1,2 95 %-KI: [0,7; 2,3]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,5; n.b.]	-	

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Monate (Median): 7,4 95 %-KI: [4,4; n.b.]	-	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Monate (Median): 5,7 95 %-KI: [3,9; 9,0]	-	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Monate (Median): 5,1 95 %-KI: [3,5; n.b.]	-	
Zeit bis zum Auftreten von UE nach PT			
Diarrhö	Monate (Median): 5,5 95 %-KI: [2,5; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von SUE nach SOC			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten von SUE nach PT			
NSCLC	Monate (Median): 12,0 95 %-KI: [12,0; n.b.]	-	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
<p>Datenschnitt: 01.09.2020.</p> <p>a: Darstellung von Symptom- sowie Lebensqualitätsskalen, bei denen in den time-to-event Analysen der Median erreicht wurde.</p> <p>b: Darstellung von UE, bei denen in den time-to-event Analysen der Median erreicht wurde.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale); KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat</p>			

Sarcoma Viral Oncogene Homolog; LS-Mean: Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Squares Means); n.b.: nicht berechenbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); UE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event).

Mortalität

In der Studie CodeBreak 100 verstarben bis zum primären Datenschnitt insgesamt 48 der 126 Patienten (38,1 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 12,0 Monate (95 %-KI: [9,5; n.b.]). Im Vergleich dazu verstarben 34 der 62 Patienten (54,5 %) der CRISP *KRAS* G12C-Population im Beobachtungszeitraum. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten der Vergleichskohorte betrug 9,2 Monate (95 %-KI: [7,2; 12,0]). Es ergibt sich ein Unterschied im medianen Überleben von 2,8 Monaten zugunsten der Sotorasib-Patienten. Dieser Unterschied von beinahe einem Vierteljahr ist für die Patienten von großer Relevanz. Es konnte für die bisher schwer zu behandelnde Population der NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation ein bedeutsamer Überlebensvorteil der spezifischen Behandlung mit Sotorasib gegenüber einer vergleichbaren Register-Population gezeigt werden.

Gesamtschau Mortalität

Insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Erkrankung stellt die Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine deutliche, klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation dar.

Für die Nutzenkategorie Mortalität wird ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

PFS

In der Studie CodeBreak 100 hatten bis zum primären Datenschnitt insgesamt 70 der 123 Patienten (56,9 %) ein PFS-Ereignis. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 6,7 Monate (95 %-KI: [4,9; 8,1]). Im Vergleich dazu hatten 34 der 62 Patienten (77,4 %) der CRISP *KRAS* G12C-Population im Beobachtungszeitraum ein PFS-Ereignis. Das mediane PFS der Kontrollkohorte betrug 4,1 Monate (95 %-KI: [2,5; 5,7]). Das PFS konnte unter Behandlung mit Sotorasib um 2,6 Monaten verlängert werden.

Dieser Unterschied von mehreren Monaten ist für Patienten von großer Relevanz. Das Verzögern einer Krankheitsprogression bedeutet eine Verringerung schwerwiegender Symptome, da NSCLC-Progressionen häufig mit erheblichen, stark beeinträchtigenden Symptomen und einer schlechteren Prognose assoziiert sind (ESMO 2018).

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung stellt die Reduktion des Risikos eines PFS-Events gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine deutliche, klinisch relevante therapeutische Verbesserung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation dar.

Ansprechen

Sotorasib zeigte in der Studie CodeBreak 100 eine beträchtliche antineoplastische Aktivität, die zu einer hohen Ansprechrates führte. Insgesamt sprachen 46 der 123 Patienten auf die Behandlung an, was einer ORR von 37,4 % (95 %-KI: [28,8; 46,6]) entspricht. Eine Krankheitskontrolle erreichten 99 der 123 Patienten. Das entspricht einer DCR von 80,5 % (95 %-KI: [72,4; 87,1]). Die mediane DOR betrug 8,4 Monate (95 %-KI: [6,9; 8,4]).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass für die schwer zu behandelnde NSCLC-Population mit *KRAS* G12C-Mutation mit Sotorasib eine spezifische Tumorthherapie mit hoher antineoplastischer Aktivität zur Verfügung steht.

Ein Vergleich zum CRISP Register war nicht möglich, da dieser Endpunkt in der Auswertung nicht zur Verfügung stand.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts bei der Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen des etablierten und validierten krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des Lungenkarzinom-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 berücksichtigt. Der Gesundheitszustand wurde über die EQ-5D VAS und den PGIC patientenberichtet erfasst.

Bei fünf der acht EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte beobachtet. Die Ergebnisse der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bestätigen die Auswertungen nach dem bisher akzeptierten Schwellenwert von 10 Punkten mit Ausnahme der Fatigue. Die Verschlechterung der Symptomatik trat im Median erst spät auf. Weiterhin wurden im Laufe der Studie für die Skalen Obstipation, Atemnot, Schlaflosigkeit und Fatigue mittlere Verbesserungen beobachtet.

Bei zehn der elf EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen (Dysphagie, Atemnot, Haarausfall, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Thorax), Wirksamkeit der Schmerzmedikation, wunder Mund, Bluthusten) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beobachtet. Bei zwei dieser Symptomskalen (Husten und Schmerzen (Arm / Schulter)) wurden gleichzeitig auch die größten mittleren Verbesserungen im Studienverlauf beobachtet. Alle Symptome traten auch hierbei erst spät bei den Patienten auf – teilweise erst nach acht (Schmerzen (Thorax)), neun (Schmerzen (Arm / Schulter)) oder zehn Monaten (periphere Neuropathie).

Auch die EQ-5D VAS veränderte sich nur langsam und es dauerte im Median etwa sieben Monate bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Außerdem waren klinisch relevante Verschlechterungen des PGIC selten, bei keiner der drei Skalen (Husten, Brustschmerz, Kurzatmigkeit) wurde bisher der Median erreicht.

Ein Vergleich zum CRISP Register war nicht möglich, da die Fragebögen zur Symptomatik nicht regelhaft im Register erhoben werden.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung mit Sotorasib erzielt gegenüber der ZVT (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab sowie die Monotherapien Docetaxel, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Cisplatin) eine Verlängerung des PFS und bestätigt zudem eine hohe und lange Ansprechrate sowie das Potential, die häufig sehr schweren Symptome von NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation für eine längere Zeit zu kontrollieren bzw. zu verzögern.

Für die Nutzenkategorie Morbidität wird ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie CodeBreak 100 mit Hilfe der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Bei vier der sechs EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen (physische Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) wurde bei weniger als 50 % der Patienten eine Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte beobachtet. Die Ergebnisse der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bestätigen hierbei die Auswertungen nach dem bisher akzeptierten Schwellenwert von 10 Punkten. Die deutlichsten mittleren Verbesserungen gab es in den Skalen soziale Funktion und emotionale Funktion. Alle Verschlechterungen traten erst spät bei den Patienten auf (acht (soziale Funktion) bis neun Monate (kognitive Funktion)).

Ein Vergleich zum CRISP Register war nicht möglich, da der EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht regelhaft im Register erhoben wird. Dennoch zeigte sich, dass sich die Lebensqualität der Patienten trotz der schweren, progredienten NSCLC-Erkrankung unter Sotorasib nur langsam verschlechterte.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Gesamtraten UE

In der Studie CodeBreak 100 wurden bei fast allen Patienten UE beobachtet (99,2 %). Schwere UE entwickelten 75 von 126 Patienten (59,5 %). Ein SUE hatten 63 von 126 Patienten (50,0 %). Schwere UE (CTCAE ≥ 3) traten im Median nach 4,3 Monaten (95 %-KI: [2,6; 7,0]) und SUE nach 8,5 Monaten (95 %-KI: [5,1; n.b.]) auf.

Da bei den meisten Patienten das initiale UE vor dem Progressionsereignis auftrat, unterscheiden sich die Analysen zu UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse nur gering von den Analysen, die die Progressionsereignisse miteinschlossen. Bei elf von 126 Patienten (8,7 %) führte ein UE zum Abbruch der Behandlung mit Sotorasib.

UE jeglichen Schweregrads, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC und PT

Auf SOC / PT-Ebene lag für fast alle UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE (7 von 8), die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten bei 5,1 bis 12,0 Monaten. Einzig das UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC-Ebene) trat bereits nach 1,2 Monaten auf, wurde aber als nicht schwer eingestuft (CTCAE Grad < 3).

Ein Vergleich des Endpunktes Sicherheit zum CRISP Register war nicht möglich, da dieser Endpunkt in der vorliegenden Auswertung nicht zur Verfügung stand.

Gesamtschau Sicherheit

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

Für die Nutzenkategorie Sicherheit wird **kein** Anhaltspunkt für ein **höheres Schadenspotenzial** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Für die Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund der um 2,8 Monate längeren medianen Überlebensdauer der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population.
- Für die Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** aufgrund des um 2,6 Monate längeren medianen PFS der CodeBreak 100-Patienten im Vergleich zu den Patienten der CRISP *KRAS* G12C-Population. Weiterhin wurden beträchtliche antineoplastische Effekte sowie eine bedeutsame Kontrolle der Krankheitssymptomatik gezeigt.
- Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da sich die Lebensqualität der Patienten trotz der schweren Erkrankung unter Sotorasib, nur langsam verschlechterte bzw. über den Zeitverlauf Verbesserungen gezeigt werden konnten.
- Für die Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich **kein** Anhaltspunkt auf ein **höheres Schadenspotenzial** durch Sotorasib, da die Analysen zeigen, dass eine Behandlung von NSCLC-Patienten mit *KRAS* G12C Mutation vor dem Hintergrund der sehr schweren Erkrankung sicher und gut verträglich ist.

Insgesamt zeigten sich für Sotorasib gegenüber der ZVT deutliche Verbesserungen in den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität als auch eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie von Sotorasib (CodeBreak 100) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sotorasib wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber einer patientenindividuellen Therapie auf der Basis der KRAS G12C Kohorte des CRISP Registers durchgeführt. Zur Identifizierung von Studien in der untersuchten Indikation wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, Abschnitt 4.2.3.3 und Abschnitt 4.2.3.4)

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. AIO-Studien-gGmbH (AIO) 2021. *Special analysis: KRAS G12C patients with locally advanced or metastatic NSCLC in the German CRISP registry*. Data on file.
3. Amgen 2020a. *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 2020b. *PRO supplemental clinical study report (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.
5. Amgen 2021a. *Clinical Study Protocol - Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100)*. Data on file.
6. Amgen 2021b. *CodeBreak 100 post-hoc Analysen*. Data on file.

7. Amgen 2021c. *CodeBreak 100 PRO post-hoc Analysen*. Data on file.
8. Amgen 2021d. *Statistical Analysis Plan - 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.
9. Amgen 2022. *Fachinformation zu LUMYKRAS® Filmtabletten (Sotorasib): Stand: Januar 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 03.02.2022.
10. 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.
11. Basch E., Reeve B. B., Mitchell S. A. et al. 2014. *Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 106 (9), S. -.
12. Bergman B., Aaronson N. K., Ahmedzai S. et al. 1994. *The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials*. European Journal of Cancer 30 (5), S. 635–642.
13. Blumenthal G. M., Karuri S. W., Zhang H. et al. 2015. *Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses*. Journal of Clinical Oncology 33 (9), S. 1008–1014.
14. Braun D. P., Gupta D. und Staren E. D. 2011. *Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer*. BMC cancer 11, S. 353.
15. Cella D., Herbst R. S., Lynch T. J. et al. 2005. *Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial*. Journal of Clinical Oncology 23 (13), S. 2946–2954.
16. ClinicalTrialsGOV 2021a. *A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100): NCT03600883 / 20170543*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600883>, abgerufen am: 15.11.2021.
17. ClinicalTrialsGOV 2021b. *Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)*. NCT02622581. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622581>, abgerufen am: 08.12.2021.
18. ClinicalTrialsGOV 2021c. *Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200): NCT04303780 /*

- 20190009 2019-003582-18. Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>, abgerufen am: 15.11.2021.
19. Cocks K., Cohen D., Wisløff F. et al. 2007. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. European Journal of Cancer 43 (11), S. 1670–1678.
20. Dabisch I., Dethling J., Dintsiros C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany*. Health economics review 4 (1), S. 2.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2010. *Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/view, abgerufen am: 10.02.2021.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2013. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 03.02.2021.
23. Dueck A. C., Mendoza T. R., Mitchell S. A. et al. 2015. *Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*. JAMA oncology 1 (8), S. 1051–1059.
24. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer 45 (2), S. 228–247.
25. EU-Clinical Trials Register 2018. *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 (CodeBreak 100): 2018-001400-11 / 20170543*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 15.11.2021.
26. EU-Clinical Trials Register 2020. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC S: 2019-003582-18 / 20190009*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003582-18, abgerufen am: 15.11.2021.
27. European Medicines Agency (EMA) 2005. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related*

- quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products: EMEA/CHMP/EWP/139391/2004.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf, abgerufen am: 03.02.2021.
28. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 03.02.2021.
29. European Society for Medical Oncology (ESMO), Planchard D., Popat S. et al. 2018. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 29 (Suppl 4), S. iv192-iv237.
30. EuroQol Research Foundation 2019. *EQ-5D Instruments.* Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>, abgerufen am: 11.11.2021.
31. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K. et al. 2001. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition).* Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, abgerufen am: 03.02.2021.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib: Beschlussfassung: 19.10.2017.* Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/285/#dossier>, abgerufen am: 11.10.2019.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie): Beschlussfassung: 03.08.2017.* Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/>, abgerufen am: 11.10.2019.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf, abgerufen am: 06.01.2022.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.11.2021.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie): Beschlussfassung: 02.04.2020. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/>, abgerufen am: 21.10.2020.*
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-022. Data on file.*
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/>, abgerufen am: 10.11.2021.*
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_TrG.pdf, abgerufen am: 02.09.2021.*
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, abgerufen am: 06.01.2022.*
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021e. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8139/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_TrG.pdf, abgerufen am: 06.01.2022.*
42. Hjermstad M. J., Fossa S. D., Bjordal K. et al. 1995. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. Journal of Clinical Oncology* 13 (5), S. 1249–1254.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Rapid Report. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386, abgerufen am: 03.02.2021.*
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC): IQWiG-Berichte – Nr. 1130. Verfügbar*

unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4547/2021-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-655.pdf, abgerufen am: 10.11.2021.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 02.02.2022.
46. 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.
47. Johnson J. R., Williams G. und Pazdur R. 2003. *End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs*. Journal of Clinical Oncology 21 (7), S. 1404–1411.
48. Mühlbacher A. C. und Bethge S. 2015. *Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer*. The European journal of health economics (HEPAC): health economics in prevention and care 16 (6), S. 657–670.
49. Nolte S., Liegl G., Petersen M. A. et al. 2019. *General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States*. European Journal of Cancer 107, S. 153–163.
50. Saad E. D. und Katz A. 2009. *Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined*. Annals of Oncology 20 (3), S. 460–464.
51. Sencan O., Buyukcelik A., Yalcin B. et al. 2008. *The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma*. European journal of cancer care 17 (1), S. 26–32.
52. Skoulidis F., Li B. T., Dy G. K. et al. 2021. *Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation*. The New England journal of medicine 384 (25), S. 2371–2381.
53. Swart E., Bitzer E. M., Gothe H. et al. 2016. *A Consensus German Reporting Standard for Secondary Data Analyses, Version 2 (STROSA-STandardisierte BerichtsROutine für SekundärdatenAnalysen)*. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 78 (S 01), S. e145-e160.
54. Szende A., Janssen B. und Cabases J. 2014. *Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D*. Springer, Dordrecht.
55. Teckle P., Peacock S., McTaggart-Cowan H. et al. 2011. *The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities*. Health and Quality of Life Outcomes 9 (1), S. 106.
56. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A. et al. 2000. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors*. European Organization for Research and Treatment

of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 92 (3), S. 205–216.

57. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2009. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: December 2009.* Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/77832/download>, abgerufen am: 03.02.2021.
58. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2018. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry.* Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, abgerufen am: 03.02.2021.
59. WHO ICTRP 2018. *A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100).* Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03600883>, abgerufen am: 15.11.2021.
60. WHO ICTRP 2020. *Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200): NCT04303780.* Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303780>, abgerufen am: 15.11.2021.
61. WHO ICTRP 2021. *Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients CRISP: NCT02622581.* Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02622581>, abgerufen am: 15.11.2021.
62. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (1), S. 41–47.
63. Wood R., Taylor-Stokes G., Smith F. et al. 2019. *The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden.* Quality of life research 28 (7), S. 1849–1861.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1991 – October 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	28473
2	non?small cell.mp.	501
3	(non adj2 small adj2 cell).mp.	15107
4	NSCLC.mp.	10644
5	1 or 2 or 3 or 4	29012
6	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	9698
7	(prior adj2 chemotherap*).mp.	4056
8	pre\$treat*.mp.	18450
9	previous* treat*.mp.	2785
10	subsequent.mp.	41499
11	fail.mp.	4833
12	progress.mp.	12864
13	recurrence.mp.	55688
14	relap*.mp.	45677
15	refract*.mp.	26339
16	advanced cancer.mp.	11604
17	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	192580
18	5 and 17	8420

19	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp.	7
20	18 and 19	4
21	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	1732
22	20 and 21	4
mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1946 to November 12, 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lung Neoplasms/	234984
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam* or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	357379
3	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	60241
4	non?small cell.mp.	3267
5	(non adj2 small adj2 cell).mp.	86675
6	NSCLC.mp.	50893
7	exp "Adenocarcinoma of Lung"/	10566
8	1 or 2 or 3 or 4	358989
9	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	36729
10	(prior adj2 chemotherap*).mp.	6263
11	pre\$treat*.mp.	230136
12	previous* treat*.mp.	25712
13	subsequent.mp.	586768
14	fail.mp.	78367
15	progress.mp.	281434
16	exp Recurrence/	192974
17	exp relapse/	192974
18	relap*.mp.	203729

19	refract*.mp.	218104
20	exp metastasis/	214078
21	advanced cancer.mp.	12904
22	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1925000
23	8 and 22	59464
24	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp..	82
25	23 and 24	13
26	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	16239
27	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	995003
28	25 and 26 and 27	0
mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 November 12	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	415433
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	497983
3	exp lung non small cell cancer/	120423
4	exp non small cell lung cancer/	120423
5	non?small cell.mp.	6553
6	(non adj2 small adj2 cell).mp.	157393
7	NSCLC.mp.	95150
8	exp lung adenocarcinoma/	45208
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	553456
10	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	65595
11	(prior adj2 chemotherap*).mp.	13383
12	pre\$treat*.mp.	230136
13	previous* treat*.mp.	283165

14	subsequent.mp.	773554
15	fail.mp.	102118
16	progress.mp.	363302
17	exp recurrence risk/	83735
18	exp relapse/	160700
19	relap*.mp.	402361
20	refract*.mp.	321987
21	exp metastasis/	690410
22	exp advanced cancer/	131919
23	advanced cancer.mp.	139721
24	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	2927487
25	9 and 24	198453
26	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp..	189
27	25 and 26	55
28	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	34262
29	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1988190
30	27 and 28 and 29	4
exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1991 – October 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	28473
2	non?small cell.mp.	501
3	(non adj2 small adj2 cell).mp.	15107
4	NSCLC.mp.	10644
5	1 or 2 or 3 or 4	29012
6	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	9698
7	(prior adj2 chemotherap*).mp.	4056
8	pre\$treat*.mp.	18450
9	previous* treat*.mp.	2785
10	subsequent.mp.	41499
11	fail.mp.	4833
12	progress.mp.	12864
13	recurrence.mp.	55688
14	relap*.mp.	45677
15	refract*.mp.	26339
16	advanced cancer.mp.	11604
17	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	192580
18	5 and 17	8420
19	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp.	7
20	18 and 19	4
21	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	1732
22	20 and 21	4
mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1946 to November 12, 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lung Neoplasms/	234984
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	357379
3	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	60241
4	non?small cell.mp.	3267
5	(non adj2 small adj2 cell).mp.	86675
6	NSCLC.mp.	50893
7	exp "Adenocarcinoma of Lung"/	10566
8	1 or 2 or 3 or 4	358989
9	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	36729
10	(prior adj2 chemotherap*).mp.	6263
11	pre\$treat*.mp.	230136
12	previous* treat*.mp.	25712
13	subsequent.mp.	586768
14	fail.mp.	78367
15	progress.mp.	281434
16	exp Recurrence/	192974
17	exp relapse/	192974
18	relap*.mp.	203729
19	refract*.mp.	218104
20	exp metastasis/	214078
21	advanced cancer.mp.	12904
22	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1925000
23	8 and 22	59464
24	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp..	82
25	23 and 24	13
26	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	16239
27	25 and 26	13

mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 November 12	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	415433
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	497983
3	exp lung non small cell cancer/	120423
4	exp non small cell lung cancer/	120423
5	non?small cell.mp.	6553
6	(non adj2 small adj2 cell).mp.	157393
7	NSCLC.mp.	95150
8	exp lung adenocarcinoma/	45208
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	553456
10	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	65595
11	(prior adj2 chemotherap*).mp.	13383
12	pre\$treat*.mp.	230136
13	previous* treat*.mp.	283165
14	subsequent.mp.	773554
15	fail.mp.	102118
16	progress.mp.	363302
17	exp recurrence risk/	83735
18	exp relapse/	160700
19	relap*.mp.	402361
20	refract*.mp.	321987
21	exp metastasis/	690410
22	exp advanced cancer/	131919
23	advanced cancer.mp.	139721
24	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	2927487
25	9 and 24	198453

26	(sotorasib* or AMG?510 or UNII-2B2VM6UC8G or 2B2VM6UC8G or 2296729-00-3 or SCHEMBL20560375 or GTPL10678 or BCP30452 or BCP33368 or EX-A3538 or DB15569 or BS-16684 or HY-114277 or CS-0081316 or 2296729-66-1 or s8830).mp..	189
27	25 and 26	55
28	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	34262
29	27 and 28	48
exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1991 – October 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam* or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	28473
2	non?small cell.mp.	501
3	(non adj2 small adj2 cell).mp.	15107
4	NSCLC.mp.	10644
5	1 or 2 or 3 or 4	29012
6	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	9698
7	(prior adj2 chemotherap*).mp.	4056
8	pre\$treat*.mp.	18450
9	previous* treat*.mp.	2785
10	subsequent.mp.	41499
11	fail.mp.	4833
12	progress.mp.	12864
13	recurrence.mp.	55688
14	relap*.mp.	45677
15	refract*.mp.	26339
16	advanced cancer.mp.	11604
17	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	192580

18	5 and 17	8420
19	exp Cisplatin/ or cisplatin.mp.	15434
20	exp Carboplatin/ or carboplatin.mp.	7931
21	19 or 20	20692
22	(vinorelbine or kw?2307 or anx?530).mp.	1801
23	(gemcitabine or ly?188011).mp.	6636
24	(docetaxel or docetaxol or NSC?628503 or RP?56976 or Taxoltere metro or Taxotere).mp.	8188
25	exp Paclitaxel/ or (paclitaxel or abi?007 or bms?181339).mp.	11563
26	(pemetrexed or 231?514, LY or ALIMTA or LY?231?514 or Rolazar or Tifolar).mp.	2327
27	22 or 23 or 24 or 25 or 26	25089
28	21 and 27	10022
29	(nab-paclitaxel or albumin-bound paclitaxel).mp.	2620
30	24 and 29	229
31	(nivolumab or BMS?936558 or MDX?1106 or ONO?4538 or Opdivo or GTPL7335 or HSDB 8256 or CS-7489).mp.	2285
32	(pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or MK?3475 or GTPL7499 or HSDB 8257).mp.	2161
33	(atezolizumab or 52CMI0WC3Y or MPDL?3280A or RG 7446 or Tecentriq).mp.	1065
34	(nintedanib or BIBF?1120 or Ofev or vargategf).mp.	666
35	24 and 34	47
36	(afatinib or BIBW?2992 or BIBW?2992?MA2 or Gilotrif).mp.	469
37	(erlotinib or 11C?erlotinib or 358?774,?CP or CP?358?774 or OSI?774 or Tarceva).mp.	1877
38	(ramucirumab or HSDB 8314 or 1121B or Cyramza or IMC?1121B).mp.	613
39	24 and 38	143
40	22 or 23 or 24 or 26 or 28 or 30 or 31 or 32 or 33 or 35 or 36 or 37 or 39	25392
41	18 and 40	3619
42	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	1732
43	41 and 42	103
exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	15.11.2021

Zeitsegment		1946 to November 12, 2021
Suchfilter		-
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lung Neoplasms/	234984
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam* or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	357379
3	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	60241
4	non?small cell.mp.	3267
5	(non adj2 small adj2 cell).mp.	86675
6	NSCLC.mp.	50893
7	exp "Adenocarcinoma of Lung"/	10566
8	1 or 2 or 3 or 4	358989
9	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	36729
10	(prior adj2 chemotherap*).mp.	6263
11	pre\$treat*.mp.	230136
12	previous* treat*.mp.	25712
13	subsequent.mp.	586768
14	fail.mp.	78367
15	progress.mp.	281434
16	exp Recurrence/	192974
17	exp relapse/	192974
18	relap*.mp.	203729
19	refract*.mp.	218104
20	exp metastasis/	214078
21	advanced cancer.mp.	12904
22	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1925000
23	8 and 22	59464
24	exp Cisplatin/ or cisplatin.mp.	81141
25	exp Carboplatin/ or carboplatin.mp.	18912
26	24 or 25	93044
27	exp Vinorelbine/ or (vinorelbine or kw?2307 or anx?530).mp.	4219
28	(gemcitabine or ly?188011).mp.	18673
29	exp Docetaxel/ or (docetaxel or docetaxol or NSC?628503 or RP?56976 or Taxoltere metro or Taxotere).mp.	18295
30	exp Paclitaxel/ or (paclitaxel or abi?007 or bms?181339).mp.	40664
31	exp Pemetrexed/ or (pemetrexed or 231?514, LY or ALIMTA or LY?231?514 or Rolazar or Tifolar).mp.	3902

32	27 or 28 or 29 or 30 or 31	73801
33	26 and 32	20083
34	(nab-paclitaxel or albumin-bound paclitaxel).mp.	2090
35	25 and 34	220
36	exp Nivolumab/ or (nivolumab or BMS?936558 or MDX?1106 or ONO?4538 or Opdivo or GTPL7335 or HSDB 8256 or DB09035 or CS-7489).mp.	7291
37	(pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or MK?3475 or GTPL7499 or HSDB 8257).mp.	6340
38	(atezolizumab or 52CMI0WC3Y or MPDL?3280A or RG 7446 or Tecentriq).mp.	1962
39	(nintedanib or BIBF?1120 or Ofev or vargatef).mp.	1234
40	29 and 39	79
41	exp Afatinib/ or (afatinib or BIBW?2992 or BIBW?2992?MA2 or Gilotrif).mp.	1718
42	exp Erlotinib/ or (erlotinib or 11C?erlotinib or 358?774,?CP or CP?358?774 or OSI?774 or Tarceva).mp.	7394
43	(ramucirumab or HSDB 8314 or 1121B or Cyramza or IMC?1121B).mp.	1032
44	29 and 43	133
45	27 or 28 or 29 or 31 or 33 or 35 or 36 or 37 or 38 or 40 or 41 or 42 or 44	67541
46	23 and 45	5792
47	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	16239
48	46 and 47	155
exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 November 12	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	415433
2	((lung* or pulmo* or bronch* or thora* or respirator* or squam*or large?cell) adj3 (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).mp.	497983
3	exp lung non small cell cancer/	120423
4	exp non small cell lung cancer/	120423
5	non?small cell.mp.	6553
6	(non adj2 small adj2 cell).mp.	157393

7	NSCLC.mp.	95150
8	exp lung adenocarcinoma/	45208
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	553456
10	((later or second or third) adj3 (therapy or line)).mp.	65595
11	(prior adj2 chemotherap*).mp.	13383
12	pre\$treat*.mp.	230136
13	previous* treat*.mp.	283165
14	subsequent.mp.	773554
15	fail.mp.	102118
16	progress.mp.	363302
17	exp recurrence risk/	83735
18	exp relapse/	160700
19	relap*.mp.	402361
20	refract*.mp.	321987
21	exp metastasis/	690410
22	exp advanced cancer/	131919
23	advanced cancer.mp.	139721
24	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	2927487
25	9 and 24	198453
26	exp cisplatin/ or cisplatin.mp.	206986
27	exp carboplatin/ or carboplatin.mp.	78713
28	26 or 27	247036
29	exp vinorelbine tartrate/ or (vinorelbine or kw?2307 or anx?530).mp.	9112
30	exp gemcitabine/ or (gemcitabine or ly?188011).mp.	65243
31	exp docetaxel/ or (docetaxel or docetaxol or NSC?628503 or RP?56976 or Taxoltere metro or Taxotere).mp.	66790
32	exp paclitaxel/ or (paclitaxel or abi?007 or bms?181339).mp.	122512
33	exp pemetrexed/ or (pemetrexed or 231?514, LY or ALIMTA or LY?231?514 or Rolazar or Tifolar).mp.	16675
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	212600
35	28 and 34	87685
36	(nab-paclitaxel or albumin-bound paclitaxel).mp.	4679
37	27 and 36	760
38	exp nivolumab/ or (nivolumab or BMS?936558 or MDX?1106 or ONO?4538 or Opdivo or GTPL7335 or HSDB 8256 or DB09035 or CS-7489).mp.	26666
39	exp pembrolizumab/ or (pembrolizumab or Keytruda or lambrolizumab or MK?3475 or GTPL7499 or HSDB 8257).mp.	24761
40	exp atezolizumab/ or (atezolizumab or 52CMI0WC3Y or MPDL?3280A or RG 7446 or Tecentriq).mp.	9282

41	(nintedanib or BIBF?1120 or Ofev or vargatef).mp.	4171
42	31 and 41	473
43	exp afatinib/ or (afatinib or BIBW?2992 or BIBW?2992?MA2 or Gilotrif).mp.	6702
44	exp erlotinib/ or (erlotinib or 11C?erlotinib or 358?774,?CP or CP?358?774 or OSI?774 or Tarceva).mp.	30148
45	exp ramucirumab/ or (ramucirumab or HSDB 8314 or 1121B or Cyramza or IMC?1121B).mp.	3782
46	31 and 45	963
47	29 or 30 or 31 or 33 or 35 or 37 or 38 or 39 or 40 or 42 or 43 or 44 or 46	213644
48	25 and 47	36381
49	(KRAS?mut* or KRAS).mp.	34262
50	48 and 49	953
exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading)		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Other terms
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510
Treffer	14

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Other terms Condition or disease Treatment
Suchstrategie	<p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (cisplatin) AND ((vinorelbine) OR (vinorelbine tartrate) OR (KW?2307) OR (ANX?530))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (cisplatin) AND ((gemcitabine) OR (LY?188011))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (cisplatin) AND ((docetaxel) OR (docetaxol) OR (NSC?628503) OR (RP?56976) OR (Taxoltere metro) OR (Taxotere))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (cisplatin) AND ((paclitaxel) OR (ABI?007) OR (BMS?181339))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (cisplatin) AND ((pemetrexed) OR (231?514, LY) OR (ALIMTA) OR (LY?231?514) OR (Rolazar) OR (Tifolar))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((vinorelbine) OR (vinorelbine tartrate) OR (KW?2307) OR (ANX?530))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((gemcitabine) OR (LY?188011))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((docetaxel) OR (docetaxol) OR (NSC?628503) OR (RP?56976) OR (Taxoltere metro) OR (Taxotere))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((paclitaxel) OR (ABI?007) OR (BMS?181339))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((pemetrexed) OR (231?514, LY) OR (ALIMTA) OR (LY?231?514) OR (Rolazar) OR (Tifolar))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (carboplatin) AND ((nab-paclitaxel) OR (albumin-bound paclitaxel))</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (gemcitabine) OR (LY?188011)</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (vinorelbine) OR (vinorelbine tartrate) OR (KW?2307) OR (ANX?530)</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (docetaxel) OR (docetaxol) OR (NSC?628503) OR (RP?56976) OR (Taxoltere metro) OR (Taxotere)</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (pemetrexed) OR (231?514, LY) OR (ALIMTA) OR (LY?231?514) OR (Rolazar) OR (Tifolar)</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (nivolumab) OR (BMS?936558) OR (MDX?1106) OR (ONO?4538) OR (Opdivo) OR (GTPL7335) OR (HSDB 8256) OR (DB09035) OR (CS-7489)</p> <p>KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (pembrolizumab) OR (Keytruda) OR (lambrolizumab) OR (MK?3475) OR (GTPL7499) OR (HSDB 8257)</p>

	KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (atezolizumab) OR (52CMI0WC3Y) OR (MPDL?3280A) OR (RG 7446) OR (Tecentriq)
	KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) ((docetaxel) OR (docetaxol) OR (NSC?628503) OR (RP?56976) OR (Taxoltere metro) OR (Taxotere)) AND ((nintedanib) or (BIBF?1120) OR (Ofev) OR (vargatef))
	KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (afatinib) OR (BIBW?2992) OR (BIBW?2992?MA2) OR (Gilotrif)
	KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) (erlotinib) OR (11C?erlotinib) OR (358?774,?CP) OR (CP?358?774) OR (OSI?774) OR (Tarceva)
	KRAS (NSCLC, Stage III) OR (NSCLC, Stage IV) ((docetaxel) OR (docetaxol) OR (NSC?628503) OR (RP?56976) OR (Taxoltere metro) OR (Taxotere)) AND ((ramucirumab) OR (HSDB 8314) OR (1121B) OR (Cyramza) OR (IMC?1121B))
Treffer	44

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Cisplatin AND Vinorelbine)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Cisplatin AND Gemcitabine)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Cisplatin AND Docetaxel)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Cisplatin AND Paclitaxel)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Cisplatin AND Pemetrexed)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND Vinorelbine)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND Gemcitabine)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND Docetaxel)

	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND Paclitaxel)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND Pemetrexed)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (Carboplatin AND nab-Paclitaxel)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Gemcitabine
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Vinorelbine
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Docetaxel
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND pemetrexed
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Nivolumab
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Pembrolizumab
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND atezolizumab
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (docetaxel AND nintedanib)
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Afatinib
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND Erlotinib
	("NSCLC" OR "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND KRAS AND (docetaxel AND ramucirumab)
Treffer	90

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.11.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	NSCLC AND KRAS AND Cisplatin AND Vinorelbine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Cisplatin AND Vinorelbine
	NSCLC AND KRAS AND Cisplatin AND Gemcitabine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Cisplatin AND Gemcitabine
	NSCLC AND KRAS AND Cisplatin AND Docetaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Cisplatin AND Docetaxel
	NSCLC AND KRAS AND Cisplatin AND Paclitaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Cisplatin AND Paclitaxel
	NSCLC AND KRAS AND Cisplatin AND Pemetrexed OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Cisplatin AND Pemetrexed
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND Vinorelbine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND Vinorelbine
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND Gemcitabine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND Gemcitabine
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND Docetaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND Docetaxel
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND Paclitaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND Paclitaxel
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND Pemetrexed OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND Pemetrexed
	NSCLC AND KRAS AND Carboplatin AND nab-Paclitaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Carboplatin AND nab-Paclitaxel
	NSCLC AND KRAS AND Gemcitabine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Gemcitabine
	NSCLC AND KRAS AND Vinorelbine OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Vinorelbine
	NSCLC AND KRAS AND Docetaxel OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Docetaxel
	NSCLC AND KRAS AND Pemetrexed OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Pemetrexed
	NSCLC AND KRAS AND Nivolumab OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Nivolumab
	NSCLC AND KRAS AND Pembrolizumab OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Pembrolizumab
	NSCLC AND KRAS AND Atezolizumab OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Atezolizumab
	NSCLC AND KRAS AND Docetaxel AND Nintedanib OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Docetaxel AND Nintedanib

	NSCLC AND KRAS AND Afatinib OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Afatinib
	NSCLC AND KRAS AND Erlotinib OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Erlotinib
	NSCLC AND KRAS AND Docetaxel AND Ramucirumab OR Non small cell lung cancer AND KRAS AND Docetaxel AND Ramucirumab
Treffer	83

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Alexander I. Spira, Frederick Hugh Wilson, Geoffrey Shapiro et al. 2021. *Patient-reported outcomes (PRO) from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Journal of Clinical Oncology 39 (15 SUPPL).

Ausschlussgrund: A8.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. Hong D. S., Strickler J. H., Fakih M. et al. 2020. *Trial in progress: A phase 1b study of sotorasib, a specific and irreversible KRASG12C inhibitor, as monotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis and in combination with other anticancer therapies in advanced solid tumors (CodeBreaK 101)*. Journal of Clinical Oncology (Hrsg.).

Ausschlussgrund: A2.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich

1. Bittner N., Balikó Z., Sárosi V. et al. 2015. *Bone Metastases and the EGFR and KRAS Mutation Status in Lung Adenocarcinoma -The Results of Three Year Retrospective Analysis*. Pathology oncology research: POR 21 (4), S. 1217–1221.

Ausschlussgrund: A1.

2. Blumenschein G. R., Smit E. F., Planchard D. et al. 2015. *A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. Annals of Oncology 26 (5), S. 894–901.

Ausschlussgrund: A4.

3. ClinicalTrialsGOV 2013. *Assess Efficacy & Safety of Selumetinib in Combination With Docetaxel in Patients Receiving 2nd Line Treatment for v-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) Positive NSCLC (SELECT-1)*. NCT01933932. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01933932>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer (JUNIPER)*. NCT02152631. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152631>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
5. European Union Clinical Trials Register 2011. *A study to assess the effect of Ganetespib (study drug) in combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. EUCTR2011-001084-42-PL. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001084-42/results>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
6. European Union Clinical Trials Register 2020. *A Phase 3 Study to Compare AMG 510 With Docetaxel in NSCLC Subjects With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 200)*. EUCTR2019-003582-18-BE. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003582-18-BE>, abgerufen am: 03.12.2021.
Ausschlussgrund: A4.
7. Inno A., Di Noia V., Martini M. et al. 2019. *Erlotinib for Patients with EGFR Wild-Type Metastatic NSCLC: a Retrospective Biomarkers Analysis*. Pathology oncology research: POR 25 (2), S. 513–520.
Ausschlussgrund: A1.
8. Jänne P. A., Shaw A. T., Pereira J. R. et al. 2013. *Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study*. The Lancet Oncology 14 (1), S. 38–47.
Ausschlussgrund: A1.
9. Jänne P. A., van den Heuvel M. M., Barlesi F. et al. 2017. *Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial*. JAMA 317 (18), S. 1844–1853.
Ausschlussgrund: A1.
10. Jeanson A., Tomasini P., Souquet-Bressand M. et al. 2019. *Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Journal of thoracic

oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 14 (6), S. 1095–1101.

Ausschlussgrund: A1.

11. Karampeazis A., Voutsina A., Souglakos J. et al. 2013. *Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study*. Cancer 119 (15), S. 2754–2764.

Ausschlussgrund: A1.

12. Kim E. S., Herbst R. S., Wistuba I. I. et al. 2011. *The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer*. Cancer discovery 1 (1), S. 44–53.

Ausschlussgrund: A1.

13. Lefebvre C., Martin E., Hendriks L. E. L. et al. 2020. *Immune checkpoint inhibitors versus second line chemotherapy for patients with lung cancer refractory to first line chemotherapy*. Respiratory Medicine and Research 78, S. 100788.

Ausschlussgrund: A1.

14. Lei L., Wang W.-X., Yu Z.-Y. et al. 2020. *A Real-World Study in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutations*. Translational oncology 13 (2), S. 329–335.

Ausschlussgrund: A1.

15. Papadimitrakopoulou V., Lee J. J., Wistuba I. I. et al. 2016. *The BATTLE-2 Study: A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 34 (30), S. 3638–3647.

Ausschlussgrund: A1.

16. Passiglia F., Cappuzzo F., Alabiso O. et al. 2019. *Efficacy of nivolumab in pre-treated non-small-cell lung cancer patients harbouring KRAS mutations*. British journal of cancer 120 (1), S. 57–62.

Ausschlussgrund: A1.

17. Ramalingam S. S., Spigel D. R., Chen D. et al. 2011. *Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (34), S. 4574–4580.

Ausschlussgrund: A1.

18. Rulli E., Marabese M., Torri V. et al. 2015. *Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: Results from the TAILOR trial*. Annals of Oncology 26 (10), S. 2079–2084.

Ausschlussgrund: A1.

19. Svaton M., Pesek M., Fiala O. et al. 2016. *The prognostic role of kras mutation in patients with advanced NSCLC treated with second-or third-line chemotherapy*. *Anticancer Research* 36 (3), S. 1077–1082.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2021a. *A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100): NCT03600883 / 20170543.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600883>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A5.
2. ClinicalTrialsGOV 2021b. *A Phase II Study of Neoadjuvant Sotorasib in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed for Surgically Resectable Stage IIA-III B Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS p.G12C Mutation: NCT05118854 / 2021-0649.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05118854>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2021c. *A Study of Sotorasib (AMG 510) in Participants With Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRAS p.G12C Mutation in Need of First-line Treatment: NCT04933695 / 20190288.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04933695>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2021d. *A Study to Compare the Pharmacokinetics of Two Different Tablets of Sotorasib in Healthy Participants: NCT05048784 / 20210093.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048784>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2021e. *AMG 510 Ethnic Sensitivity Study (CodeBreak 105): NCT04380753 / 20190147.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380753>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrialsGOV 2021f. *Combination Study of RMC-4630 and Sotorasib for NSCLC Subjects With KRASG12C Mutation After Failure of Prior Standard Therapies: NCT05054725 / RMC-4630-03*. Revolution Medicines, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054725>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2021g. *Effect of Coadministration of Sotorasib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants: NCT05045638 / 20200426*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045638>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2021h. *Expanded Access of AMG 510 (Sotorasib): NCT04667234 / 20190436*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667234>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A8.
9. ClinicalTrialsGOV 2021i. *Pharmacokinetics of Sotorasib in Healthy Participants and Participants With Moderate or Severe Hepatic Impairment: NCT04887064 / 20200362*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887064>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2021j. *Phase 1/2 Study of VS-6766 + Sotorasib in G12C NSCLC Patients: NCT05074810 / VS-6766-203*. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074810>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2021k. *Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101): NCT04185883*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185883>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2021l. *Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200): NCT04303780 / 2019-003582-18*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.
13. ClinicalTrialsGOV 2021m. *Testing the Use of Targeted Treatment (AMG 510) for KRAS G12C Mutated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial): NCT04625647*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625647>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.

14. EU-Clinical Trials Register 2018. *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 (CodeBreak 100): 2018-001400-11 / 20170543*. Amgen Inc. (Amgen) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2018-001400-11, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A5.
15. EU-Clinical Trials Register 2020. *A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and: 2020-005279-11 / 20190442*. AMGEN INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A8.
16. EU-Clinical Trials Register 2021a. *A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRASG12C Mutation in Need of First-line Treatment: 2021-002638-18 / 20190288*. AMGEN INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002638-18, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
17. EU-Clinical Trials Register 2021b. *Sotorasib in advanced KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer patients with comorbidities: 2021-001696-16*. Vestre Viken Health Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001696-16, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. ClinicalTrialsGOV 2021a. *A Phase II Study of Neoadjuvant Sotorasib in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed for Surgically Resectable Stage IIA-IIIB Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS p.G12C Mutation: NCT05118854 / 2021-0649*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05118854>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2021b. *A Study of Sotorasib (AMG 510) in Participants With Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRAS p.G12C Mutation in Need of First-line Treatment: NCT04933695 / 20190288*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04933695>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2021c. *A Study to Compare the Pharmacokinetics of Two Different Tablets of Sotorasib in Healthy Participants: NCT05048784 / 20210093*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048784>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2021d. *AMG 510 Ethnic Sensitivity Study (CodeBreak 105): NCT04380753 / 20190147*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380753>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2021e. *Combination Study of RMC-4630 and Sotorasib for NSCLC Subjects With KRASG12C Mutation After Failure of Prior Standard Therapies: NCT05054725 / RMC-4630-03*. Revolution Medicines, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054725>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
6. ClinicalTrialsGOV 2021f. *Effect of Coadministration of Sotorasib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants: NCT05045638 / 20200426*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045638>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2021g. *Expanded Access of AMG 510 (Sotorasib): NCT04667234 / 20190436*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667234>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A8.
8. ClinicalTrialsGOV 2021h. *Pharmacokinetics of Sotorasib in Healthy Participants and Participants With Moderate or Severe Hepatic Impairment: NCT04887064 / 20200362*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887064>, abgerufen

am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2021i. *Phase 1/2 Study of VS-6766 + Sotorasib in G12C NSCLC Patients: NCT05074810 / VS-6766-203*. Verastem, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074810>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.

10. ClinicalTrialsGOV 2021j. *Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101): NCT04185883*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185883>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.

11. ClinicalTrialsGOV 2021k. *Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200): NCT04303780 / 2019-003582-18*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.

12. ClinicalTrialsGOV 2021l. *Testing the Use of Targeted Treatment (AMG 510) for KRAS G12C Mutated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial): NCT04625647*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625647>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.

13. EU-Clinical Trials Register 2020. *A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and: 2020-005279-11 / 20190442*. AMGEN INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A8.

14. EU-Clinical Trials Register 2021a. *A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRASG12C Mutation in Need of First-line Treatment: 2021-002638-18 / 20190288*. AMGEN INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002638-18, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.

15. EU-Clinical Trials Register 2021b. *Sotorasib in advanced KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer patients with comorbidities: 2021-001696-16*. Vestre Viken Health Trust

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001696-16, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A4.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich

1. ClinicalTrialsGOV 2011. *Erlotinib Versus Vinorelbine/Cisplatin as Adjuvant Treatment in Stage IIIA NSCLC Patients With EGFR Mutations: NCT01410214 / C-LCSG-001*. Chinese Lung Cancer Surgical Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410214>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Testing If Erlotinib Plus SU011248 (Sunitinib) Is Better Than Erlotinib Alone: NCT00265317 / A6181058*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Study of Tarceva (Erlotinib) or Placebo in Combination With Platinum-Based Therapy as First Line Treatment in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: NCT00883779 / MO22201*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883779>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2018. *AZD6244 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in KRAS Mutation Positive NSCLC Patients: NCT00890825 / D1532C00016*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890825>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2018. *Erlotinib Plus Tivantinib (ARQ 197) Versus Single Agent Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT01395758 / ARQ 197-218*. ArQule, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395758>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2019. *Erlotinib Hydrochloride With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT00126581 / NCI-2009-00464 CDR0000437097 CALGB-30406 U10CA180821 U10CA031946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126581>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase II Study of SHR-1210(Anti-PD-1 Antibody) Combination With Apatinib Versus Pemetrexed and Carboplatin in Subjects With KRAS Mutant Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT03777124 / SHR-1210-II-214*. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777124>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. *Binimetinib With Docetaxel in Treating Patients With Previously Treated, Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT02451865 / 14-001595 NCI-2015-00618 Garon MEK162 NSCLC*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451865>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rigosertib Plus Nivolumab for KRAS+ NSCLC Patients Who Progressed on First-Line Treatment: NCT04263090 / GCO 19-2243*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263090>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Selumetinib in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced/Metastatic NSCLC: NCT01783197 / I215*. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783197>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer: NCT02779751 / 16177 I3Y-MC-JPCE 2015-005156-94 KEYNOTE 287*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Previously Treated KRAS Mutated Lung Cancer: NCT02152631 / 15296 I3Y-MC-JPBK 2013-004662-33*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152631>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001): NCT03948763 / V941-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Assess Efficacy & Safety of Selumetinib in Combination With Docetaxel in Patients Receiving 2nd Line Treatment for v-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) Positive NSCLC: NCT01933932 / D1532C00079 2013-001676-38.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933932>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations: NCT03299088 / 1099442 UCDC#259 P30CA093373 NCI-2017-01633.* University of California D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 TaxRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade: NCT04340882 / STUDY00000030 NCI-2020-01134 WINSHIP4950-20 P30CA138292.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340882>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab for NSCLC With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7: NCT04613596 / 849-007.* Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613596>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
18. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 3 Study of MRTX849 (Adagrasib) vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation: NCT04685135 / 849-012.* Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04685135>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200): NCT04303780 / 20190009 2019-003582-18.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>, abgerufen am: 15.11.2021
Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trametinib and Docetaxel in Treating Patients With Recurrent or Stage IV KRAS Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer: NCT02642042 / NCI-2015-02250 S1507 U10CA180888.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642042>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced: NCT03225664 / 2017-0226 NCI-2018-01107 R01CA155196*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trametinib, Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery: NCT01912625 / NCI-2013-01357 2012-1053 763093 9448 P30CA016672 P50CA070907 U01CA062461 UM1CA186688 UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912625>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
23. EU-Clinical Trials Register 2005. *A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT- PET for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treated with Erlotinib and t: 2005-005393-73 / ERLOPET_01*. University Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005393-73, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
24. EU-Clinical Trials Register 2008. *Cilengitide and cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for subjects with advanced NSCLC. Open-label, randomized, controlled, multicenter Phase II study in: 2008-004148-35 / EMR 200037-014*. Merck KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004148-35, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
25. EU-Clinical Trials Register 2008. *D1532C00016: A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy of AZD6244 (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, Compared with Docetaxel Alone, in 2nd Line: 2008-006323-31 / D1532C00016*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006323-31, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
26. EU-Clinical Trials Register 2008. *Ensayo en fase 2 aleatorizado de PF-00299804 frente a erlotinib para el tratamiento del cncer de pulmn no microctico avanzado tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia previa A RAN: 2008-005235-14 / A7471028*. Pfizer S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005235-14, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A7.

27. EU-Clinical Trials Register 2009. *A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of:* 2009-013838-25 / *IMCLCP11-0806*. ImClone LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013838-25, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

28. EU-Clinical Trials Register 2009. *CHAMP - An open-label, randomised, multicentre, phase II clinical study of panitumumab plus pemetrexed and cisplatin (PemCisP) versus PemCis in the first-line treatment of patients with stage IIIB:* 2009-014677-41 / *AG47/GMIHO-006/2008*. GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014677-41, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

29. EU-Clinical Trials Register 2009. *"Et fase II-forsg med standardkemoterapi og panitumumab til pati-enter med metastaserende NSCL udvalgt p basis af mutationsstatus"* Phase II trial with standard chemoterapi and panitumumab to: 2009-015068-32 / 39035023. Vejle Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015068-32, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A7.

30. EU-Clinical Trials Register 2009. *MIMEB - Molecular Imaging with erlotinib and bevacizumab. A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT-PET and DCE-MRI for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Adv:* 2009-012607-26 / *MIMEB*. University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012607-26, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

31. EU-Clinical Trials Register 2010. *A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Previously Treated Subjects with Locally Advanced or Metastatic, Non-Squam:* 2010-022365-10 / *ARQ197-A-U302*. Daiichi Sankyo Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022365-10, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

32. EU-Clinical Trials Register 2010. *A phase II, multi-center, open-label study of AUY922 administered IV on a once-weekly schedule in patients with advanced non-small-cell lung*

cancer who have received at least two lines of prior che: 2010-020116-11 / CAUY922A2206. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020116-11, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

33. EU-Clinical Trials Register 2010. *A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to,:* 2010-022656-22 / A7471009. Pfizer S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

34. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous:* 2011-002347-10 / E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

35. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK1120212 Compared with Docetaxel in 2nd Line Subjects with Targeted Mutations (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) i:* 2011-000634-11 / MEK114653. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000634-11, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

36. EU-Clinical Trials Register 2011. *A PHASE II, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF CARBOPLATIN/PACLITAXEL AND CARBOPLATIN/PACLITAXEL/BEVACIZUMAB WITH AND WITHOUT GDC-0941 IN PATIE:* 2011-002893-21 / GO27912. Studiennummer des Sponsors: [Titelzusätze fehlt!]. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002893-21, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

37. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Phase I-II evaluation of the safety and efficacy of the oral HSP90 inhibitor Debio 0932 in combination with standard of care in first- and second-line therapy of patients with Stage IIIB or IV No:* 2011-005533-39 / Debio0932-201. Debiopharm International SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005533-39, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

38. EU-Clinical Trials Register 2011. *A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer: 2011-001084-42 / 9090-08*. Synta Pharmaceuticals Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001084-42, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
39. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, Compared with Pla: 2012-003622-25 / D1532C00064*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003622-25, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-Clinical Trials Register 2012. *A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer: 2012-004391-19 / 3475-010*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
41. EU-Clinical Trials Register 2012. *A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA: 2012-004349-34 / 9090-14*. Synta Pharmaceuticals Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
42. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Phase III, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, in Patients rece: 2013-001676-38 / D1532C00079*. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001676-38, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
43. EU-Clinical Trials Register 2013. *A Randomized Phase 3 Study of LY2835219 plus Best Supportive Care versus Erlotinib plus Best Supportive Care in Patients with Stage IV NSCLC with a Detectable KRAS Mutation Who Have Progressed Afte: 2013-004662-33 / I3Y-MC-JPBK*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004662-33, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

44. EU-Clinical Trials Register 2013. *Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer: 2013-003299-10 / M13DAP*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

45. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma: 2014-004010-28 / I3Y-MC-JPBO*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004010-28, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

46. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Phase I/II Study of MCLA-128, a full length IgG1 Bispecific Antibody Targeting HER2 and HER3, in Patients with Solid Tumors: 2014-003277-42 / MCLA-128-CL01*. Merus B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003277-42, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

47. EU-Clinical Trials Register 2014. *A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25 / MK-3475-024*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

48. EU-Clinical Trials Register 2014. *Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype non-small cell lung cancer and colorectal cancer: 2014-001855-22 / M14AFS*. Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

49. EU-Clinical Trials Register 2014. *Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant non-small cell lung cancer: 2014-002209-39 / M14LTK*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002209-39, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

50. EU-Clinical Trials Register 2015. *Chemotherapy in KRAS mutated chemotherapy naive non-small cell lung cancer patients: a phase III study comparing cisplatin-pemetrexed with carboplatin-paclitaxel-bevacizumab: NVALT 22: 2015-003121-34 / NVALT22*. Stichting NVALT studies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003121-34, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

51. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S: 2016-004289-25 / INCB24360-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Ascending Doses of Oral CK-101 in Patients with Advanced Solid Tumors: 2017-001265-24 / CK-101-101*. Checkpoint Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001265-24, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register 2017. *A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl: 2017-001810-27 / MK-3475-715(INCB024360-306)*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

54. EU-Clinical Trials Register 2018. *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 Mu: 2018-001400-11 / 20170543*. AMGEN INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

55. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with*

lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated patients: 2018-003791-12 / MK-7902-008. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782): 2018-002598-22 / MK-3475-782.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

57. EU-Clinical Trials Register 2019. *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC S: 2019-003582-18 / 20190009.* Amgen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003582-18, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

58. EU-Clinical Trials Register 2020. *A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy: 2020-002729-27 / MK-3475-A86.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002729-27, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

59. EU-Clinical Trials Register 2020. *A Randomized Phase 3 Study of MRTX849 Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation: 2020-003645-11 / 849-012.* Mirati Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003645-11, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

60. EU-Clinical Trials Register 2020. *Phase I and phase 2a, first-in-human study of DRP-104, a glutamine antagonist, in adult patients with advanced solid tumors: 2020-002770-27 / DRA-104-001.* Dracen Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002770-27, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

61. WHO ICTRP 2015. *Phase 2 Study of REOLYSIN(r) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation: NCT00861627 / REO 016*. Oncolytics Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861627>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
62. WHO ICTRP 2016. *A Study of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension) as Second-line Therapy for Patients With KRAS Positive or Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02283320 / BIND-014-007*. BIND Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283320>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
63. WHO ICTRP 2017. *Randomized Phase II Study of AZD6244 (Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitor) MEK-Inhibitor With Erlotinib in KRAS Wild Type Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and a Randomized Phase II Study of AZD6244 With Erlotinib in Mutant KRAS Adva: NCT01229150 / 10-C-0218;100218*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01229150>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
64. WHO ICTRP 2019. *JUNIPER: A randomized Phase 3 study of abemaciclib plus best supportive care versus erlotinib plus best supportive care in patients with Stage IV NSCLC with a detectable KRAS mutation who have progressed after platinum-based chemotherapy: JPRN-JapicCTI-142683*. Eli Lilly Japan K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142683>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
65. WHO ICTRP 2019. *Phase II study of Erlotinib for previously treated advanced or recurrent non-small-cell lung cancer with EGFR wild type and KRAS wild type: JPRN-UMIN000008398*. Gunma University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008398>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A1.
66. WHO ICTRP 2020. *Afatinib and Selumetinib in Advanced KRAS Mutant and PIK3CA Wildtype Non-small Cell Lung Cancer: NCT02450656 / M14AFS*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450656>, abgerufen am: 15.11.2021.
Ausschlussgrund: A2.
67. WHO ICTRP 2020. *Dacomitinib Plus PD-0325901 in Advanced KRAS Mutant NSCLC: NCT02039336 / NL45985.031.13*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039336>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

68. WHO ICTRP 2020. *Selumetinib in Patients Receiving Pemetrexed and Platinum-based Chemotherapy in Advanced or Metastatic KRAS Wildtype or Unknown Non-Squamous NSCLC: NCT02337530 / I219*. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02337530>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

69. WHO ICTRP 2020. *Study of HL-085 Plus Docetaxel in Patients With KRAS Mutant NSCLC: NCT03990077 / HL-085-103*. Shanghai Kechow Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990077>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

70. WHO ICTRP 2020. *Trial Of PF-00299804 In Patients With Advanced Refractory Lung Cancer: NCT00553254 / A7471003*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553254>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

71. WHO ICTRP 2021. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ARQ 197 PLUS ERLOTINIB VERSUS PLACEBO PLUS ERLOTINIB IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC, NON-SQUAMOUS, NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC): PER-025-11*. DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-11>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

72. WHO ICTRP 2021. *A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in NSCLC Harboring KRAS or EGFR Mutation: NCT01859026 / MCC-17361*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859026>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A2.

73. WHO ICTRP 2021. *A PHASE III, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF SELUMETINIB (AZD6244; ARRY-142886) (HYD-SULFATE) IN COMBINATION WITH DOCETAXEL, IN PATIENTS RECEIVING SECOND LINE TREATMENT FOR KRAS MUTATION-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE IIIB - IV) (SELECT-1): PER-071-13*. ASTRAZENECA PERU S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-13>, abgerufen am: 15.11.2021.

Ausschlussgrund: A1.

74. WHO ICTRP 2021. *A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation: NCT04165031 / J2K-MC-JZKA;2019-003070-53;17501*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165031>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A2.
75. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation: NCT04449874 / 2020-000084-22;GO42144*. Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04449874>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A2.
76. WHO ICTRP 2021. *Binimetinib in Addition to Standard Chemotherapy in KRAS Mutated NSCLC: NCT02964689 / SAKK 19/16*. Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964689>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A1.
77. WHO ICTRP 2021. *CA209-759: Blood-borne biomarkers for tumor response to Nivolumab in KRAS-mutated non-small cell lung cancer: NTR6158*. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6158>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A4.
78. WHO ICTRP 2021. *Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) With Docetaxel for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03095612 / STU 032017-003*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095612>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A2.
79. WHO ICTRP 2021. *Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High (= 50%) NSCLC Patients: NCT04470674 / HCRN LUN17-126*. Shirish M Gadgeel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470674>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A2.
80. WHO ICTRP 2021. *Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C): NCT04956640 / 2021-000595-12;J3M-OX-JZQA;LOXO-RAS-20001*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956640>, abgerufen am: 15.11.2021. Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)

Tabelle 4-86: Studiendesign und -methodik für die Studie CodeBreak 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel: 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 <i>KRAS p.G12C</i>-Mutation and AMG 510 combination therapy in subjects with advanced NSCLC with <i>KRAS p.G12C</i> Mutation (CodeBreak 100)</p> <p>Protokoll-Nummer: 20170543</p> <p>CodeBreak 100 ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene Studie der Phase I^o/II zur Untersuchung von oral angewendetem Sotorasib (AMG 510) an Patienten mit <i>KRAS G12C</i>-mutierten fortgeschrittenen soliden Tumoren.</p> <p>Bei der Phase I handelt es sich um eine First-in-Human (FIH) Studie zur Dosisexploration (Teil 1) / -expansion (Teil 2).</p> <p>Die Phase II ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit / Verträglichkeit von Sotorasib als Monotherapie bei Patienten mit <i>KRAS G12C</i>-mutierten fortgeschrittenen soliden Tumoren (NSCLC, CRC und andere solide Tumoren). Da sich das vorliegende Nutzendossier auf den Phase II Teil der Studie bezieht, konzentriert sich auch das folgende TREND-Statement auf die Angaben zur Phase II.</p> <p>Die Behandlung mit Sotorasib kann so lange fortgesetzt werden, bis der Patient ein Fortschreiten der Erkrankung aufweist oder die Behandlung aus folgenden definierten Gründen abbricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten • Unerwünschtes Ereignis • Unverträglichkeit gegenüber Sotorasib • Tod • Lost-to-follow-up • Entscheidung des Sponsors • Fehlende Compliance • Notwendigkeit einer alternativen Therapie • Fortschreiten der Erkrankung gemäß den RECIST 1.1-Kriterien (Anhang D im Studienprotokoll) oder Fortschreiten der Erkrankung begleitet von einer Verschlechterung der Symptome oder des Allgemeinzustands des Patienten • Schwangerschaft <p>Studiensponsor ist Amgen Inc.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2	Einleitung Hintergrund	<p>Das Rat-Sarkom (<i>RAS</i>)-Proto-Onkogen wurde als onkogener Treiber der Tumorentstehung sowohl bei NSCLC als auch bei CRC identifiziert. Die <i>RAS</i>-Familie besteht aus drei eng verwandten Genen, die guaninnukleotid-bindende Proteine (GTPasen) exprimieren, die für die Regulierung der Zellproliferation und das Überleben der Zellen verantwortlich sind. Die <i>RAS</i>-Proteine, das virale Onkogen-Homolog des <i>KRAS</i>, das virale Onkogen-Homolog des Harvey-Rat-Sarcoma (<i>HRAS</i>) und das virale Onkogen-Homolog des Neuroblastom-<i>RAS</i> (<i>NRAS</i>), können an den Codons 12, 13 oder 61 mutiert aktiviert werden und zu menschlichen Tumoren führen. Verschiedene Tumortypen sind mit Mutationen in bestimmten Isoformen der <i>RAS</i> assoziiert, wobei die <i>KRAS</i> bei den meisten Tumoren die am häufigsten mutierte Isoform ist. Obwohl die Rolle von <i>KRAS</i>-Mutationen bei menschlichen Tumoren seit Jahrzehnten bekannt ist, wurden bisher keine Tumorthapien entwickelt, die spezifisch auf <i>KRAS</i>-Mutationen abzielen, vor allem deshalb, weil das Protein für die Hemmung durch kleine Moleküle schwer zugänglich ist.</p> <p><i>KRAS</i> G12C-Mutation und Sotorasib</p> <p>Es wird geschätzt, dass etwa 80 % der <i>KRAS</i>-Mutationen am Codon 12 auftreten. Die <i>KRAS</i> G12C-Mutation tritt dabei nach Schätzungen bei ca. 13 % der Lungenadenokarzinome (einschließlich NSCLC), 3 % der CRC und 1 % bis 2 % zahlreicher anderer solider Tumore (einschließlich Pankreas-, Endometrium-, Blasen-, Eierstock- und kleinzelliger Lungentumore) auf.</p> <p>Die <i>KRAS</i> G12C-Mutation ist eine einzelne Guanin-zu-Thymin-Substitution, die zu einer Glycin-zu-Cystein-Substitution an der Aminosäureposition 12 führt. Diese strukturelle Veränderung im Protein führt zu einem Defekt bei der Assoziation von GTPase-aktivierenden Proteinen (GAPs), wodurch die Hydrolyse von Guanosintriphosphat (GTP) durch <i>KRAS</i> reduziert wird. Die daraus resultierende Akkumulation von aktivem, GTP-gebundenem <i>KRAS</i> führt zu einem verstärkten proliferativen und überlebenswichtigen Signal in Tumorzellen.</p> <p>Sotorasib ist ein kleines Molekül, das spezifisch und irreversibel an der mutierten Cystein 12 (C12)-Position des inaktiven <i>KRAS</i> G12C-Proteins bindet. Sotorasib bindet an die P2-Tasche von <i>KRAS</i> neben dem mutierten Cystein an Position 12 und der Nukleotid-Bindungstasche. Der Inhibitor enthält einen thiolreaktiven Anteil, der den Cysteinrest kovalent modifiziert und das mutierte <i>KRAS</i> G12C-Protein in einer inaktiven, Guanosindiphosphat (GDP)-gebundenen Konformation fixiert. Dies blockiert die Interaktion von <i>KRAS</i> mit Effektoren wie der Serin / Threonin-Protein-Kinase (RAF) des RAF-Proto-Onkogens und verhindert so die nachgeschaltete Signalübertragung, einschließlich der Phosphorylierung der extrazellulären signalregulierten Kinase (ERK). Die Inaktivierung von <i>KRAS</i> durch Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, <i>RNA</i>)-Interferenz (<i>RNAi</i>) oder niedermolekulare Inhibition hat zuvor eine Hemmung des Zellwachstums und eine Induktion der Apoptose in Tumorzelllinien und Xenotransplantaten gezeigt, die <i>KRAS</i>-Mutationen (einschließlich der <i>KRAS</i> G12C-Mutation) beherbergen. Studien mit Sotorasib haben diese in-vitro-Befunde bestätigt und ebenfalls eine Hemmung des Wachstums und der Regression von Zellen und Tumoren mit <i>KRAS</i> G12C-Mutationen gezeigt (Abschnitt 2.3 des Studienprotokolls). Diese Daten legen nahe, dass die Hemmung von <i>KRAS</i> G12C einen therapeutischen Nutzen für Patienten mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation bedingten Tumoren haben könnte. Dementsprechend wird die FIH und Phase II Studie 20170543 die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (PK) und Wirksamkeit von Sotorasib bei Patienten mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation bei fortgeschrittenem NSCLC, CRC und anderen soliden Tumoren untersuchen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde an 59 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Kanada, Frankreich, Belgien, Deutschland, der Schweiz, Österreich, Japan, Südkorea, Australien, Brasilien, Rumänien, Spanien, Ungarn und Griechenland durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat vor Beginn aller studienspezifischen Aktivitäten / Verfahren nach Aufklärung sein Einverständnis gegeben. • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre • Pathologisch dokumentiertes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Karzinom mit einer durch molekulare Tests identifizierten <i>KRAS</i> G12C-Mutation. Für die Phase II wird die Mutation nur für die Tumorarten NSCLC und CRC vor der Rekrutierung durch eine zentrale Testung bestätigt (Ausnahme: Phase I Monotherapie-Kohorte - bisher unbehandeltes metastasiertes NSCLC (nur USA, Australien, Korea und Japan)): <ul style="list-style-type: none"> a. Für NSCLC: <p>Patienten der Phase I müssen vor der Behandlung mit Sotorasib platinhaltige Kombinationstherapien und / oder zielgerichtete Therapien erhalten haben. Patienten der Phase II müssen nach Erhalt einer Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Immuntherapie (sofern nicht kontraindiziert) und / oder einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie und zielgerichteten Therapien, wenn behandelbare onkogene Treibermutationen (d. h. <i>EGFR</i>-, <i>ALK</i>- und <i>ROS1</i>-Mutationen) identifiziert wurden eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Die Patienten dürfen nicht mehr als drei vorherige Therapielinien erhalten haben. Für alle NSCLC-Patienten gilt Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine adjuvante Therapie zählt als eine Therapielinie, wenn der Patient während oder innerhalb von sechs Monaten nach der adjuvanten Therapie progredient wurde. ○ Bei lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC zählt das Fortschreiten der Erkrankung während oder innerhalb von sechs Monaten nach einer vorherigen kurativ intendierten multimodalen Therapie als eine Therapielinie. Folgt auf eine Chemoradiotherapie eine geplante systemische Therapie ohne dokumentierte Progression zwischen Chemoradiotherapie und systemischer Therapie, so zählt der gesamte Behandlungsverlauf als eine Therapielinie. ○ Die Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Chemotherapie-Doublette wird nicht als separate Therapielinie gewertet. b. Für CRC <p>Patienten der Phase I müssen mindestens zwei vorherige systemische Therapien im metastasierten Setting erhalten haben. Bei CRC-Patienten mit MSI-H-Tumoren muss mindestens eine der vorherigen systemischen Therapien eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab sein, wenn sie klinisch dazu in der Lage waren, Inhibitoren zu erhalten und einer dieser Wirkstoffe in der Region oder dem Land für diese Indikation zugelassen ist. Phase II Teilnehmer müssen nach der Behandlung mit Fluoropyrimidin und Oxaliplatin und Irinotecan fortgeschritten sein. Bei den CRC-Teilnehmern mit MSI-H- (microsatellite instability-high) Tumoren muss mindestens eine der vorherigen systemischen Therapien eine Anti-PD-1-Therapie beinhalten haben, wenn sie klinisch dazu in der Lage waren, Inhibitoren zu erhalten und einer dieser Wirkstoffe in der Region oder dem Land für diese Indikation zugelassen ist.</p>

		<p>c. Bei anderen fortgeschrittenen soliden Tumorarten als NSCLC oder CRC müssen die Patienten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben oder intolerant oder nicht geeignet für verfügbare Therapien sein, von denen bekannt ist, dass sie einen klinischen Nutzen erbringen. Patienten mit anderen fortgeschrittenen soliden Tumorarten als NSCLC oder CRC können in Phase I oder Phase II ohne zentrale Bestätigung der <i>KRAS</i> G12C-Mutation rekrutiert und behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die bereit sind, archivierte Tumorgewebeprouben zur Verfügung zu stellen (formalinfixierte, paraffineingebettete (FFPE) Probe, die in den vorausgegangenen fünf Jahren entnommen wurde) oder die bereit sind, sich einer Tumorbiopsie vor der Behandlung zu unterziehen. Patienten der Phase I mit allen Tumorarten und Patienten der Phase II mit anderen soliden Tumorarten als NSCLC oder CRC mit vorheriger molekular bestätigter <i>KRAS</i> G12C-Mutation, die kein archiviertes Gewebe zur Verfügung haben, können nach Absprache mit dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor ohne Tumorbiopsie eingeschlossen werden, wenn eine Tumorbiopsie nicht durchführbar ist. • Patienten, die Läsionen haben, die sich biopsieren lassen, werden gebeten, sich zum Zeitpunkt der Tumorprogression einer optionalen Biopsie zu unterziehen. • Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 Kriterien • ECOG-Performance Status von ≤ 2 (Phase I) oder ≤ 1 (Phase II) • Lebenserwartung von > 3 Monaten, nach Meinung des Prüfarztes • Fähigkeit, orale Medikamente einzunehmen und Bereitschaft, die tägliche Einnahme des Prüfpräparats anhand eines vom Sponsor zur Verfügung gestellten Dosierungstagebuchs aufzuzeichnen • $QTc \leq 470$ ms (basierend auf dem Durchschnitt der Screening-Triplikate) • Geeignete hämatologische Laborwerte, wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin ≥ 9 g/dL (90 g/l) • Geeignete Nierenlaborwerte, wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß MDRD-Formel (Modification of diet in renal disease) ≥ 60 ml/min/1,73 m² • Geeignete hepatische Laborwerte, wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) $< 2,5$ x obere Grenze der Norm (ULN) (wenn Lebermetastasen vorhanden sind, ≤ 5 x ULN) ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) $< 2,5$ x ULN (wenn Lebermetastasen vorhanden sind, ≤ 5 x ULN) ○ Gesamtbilirubin $< 1,5$ x ULN ($< 2,0$ x ULN bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder $< 3,0$ x ULN bei Patienten, bei denen der indirekte Bilirubinspiegel auf eine extrahepatische Quelle der Erhöhung schließen lässt) • Geeignete Gerinnungslaborwerte, wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prothrombinzeit (PT) oder partielle Thromboplastinzeit (PTT) $< 1,5$ x ULN, oder International normalized ratio (INR) $< 1,5$ oder innerhalb des Zielbereichs, falls eine prophylaktische Antikoagulationstherapie durchgeführt wird <p>Optionale Teilstudie zu Lebensmitteleffekten und Bewertungen von Lebensmitteleffekten in Teil 1d und Teil 2d - spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist in der Lage, eine standardisierte fettreiche, hochkalorische Mahlzeit zu essen. • Der Patient ist in der Lage, ≥ 10 Stunden zu fasten.
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist in der Lage, seinen Urin über einen Zeitraum von 24 Stunden zu sammeln. <p>NSCLC - Spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes <i>KRAS</i> G12C-mutiertes NSCLC • Für die Kombination von Sotorasib mit Pembrolizumab müssen alle NSCLC-Patienten <i>KRAS</i> G12C-positiv sein und ≥ 1 % Tumor Proportion Score (TPS) für PD-L1-Expression aufweisen. <p>CRC - Spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch dokumentiertes, und definitiv diagnostiziertes <i>KRAS</i> G12C - mutiertes CRC <p>Andere solide Tumorarten - Spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch dokumentierter, definitiv diagnostizierter, <i>KRAS</i> G12C-mutierter fortgeschrittener solider Tumor <p>Zuvor unbehandeltes metastasiertes NSCLC - Spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom Histologie (Stadium IV gemäß der 8. Auflage der Klassifikation des Stadiums des Lungenkarzinoms), ohne vorherige systemische Tumorthherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung. Eine vorangegangene adjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie oder Chemoradiotherapie ist erlaubt, solange die letzte Anwendung der vorangegangenen Therapie mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss erfolgt ist. Patienten mit anderen angreifbaren onkogenen Treibermutationen (<i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, etc.) werden ausgeschlossen. Die <i>KRAS</i> G12C-Mutation muss identifiziert werden durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Zugelassenes Diagnosegerät zum Nachweis von <i>KRAS</i> G12C bei NSCLC, oder b. Lokaler Test, der gemäß den Anforderungen des jeweiligen Landes durchgeführt wird*, oder c. zentrale Testung vor der Aufnahme in die Studie* <p>*Hinweis: Die Tests in den USA müssen in einem nach den Clinical Laboratory Improvement Amendments zertifizierten Labor durchgeführt werden.</p> <p>Die Patienten, die aufgrund von a. und b. eingeschlossen werden, müssen archivierte Tumorgewebeprobe(n) (FFPE-Proben, die innerhalb der letzten fünf Jahren entnommen wurden) zur Verfügung stellen oder die Patienten müssen bereit sein, sich einer Tumorbiopsie vor der Behandlung zu unterziehen. Patienten, die nicht über archivierte Gewebeprobe(n) verfügen, können nach Absprache mit dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor auch ohne Tumorbiopsie eingeschlossen werden, wenn eine Tumorbiopsie nicht durchführbar ist.</p> <p>Optionale Midazolam-Unterstudie (zuvor unbehandeltes NSCLC) - Spezifische Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient ist bereit, Midazolam einzunehmen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen von Nicht-Hirntumoren. Patienten, bei denen Hirnmetastasen reseziert wurden oder die eine Strahlentherapie erhalten haben, die mindestens vier Wochen vor Studientag 1 endete, sind teilnahmeberechtigt, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. verbliebene neurologische Symptome Grad ≤ 2 b. falls zutreffend, unter stabilen Dosen von Dexamethason; und c. ein innerhalb von 30 Tagen durchgeführtes Nachsorge-MRT zeigt keine neu aufgetretenen Läsionen.
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte oder Vorhandensein von hämatologischen Malignomen, es sei denn, sie wurden kurativ behandelt und es gibt keine Anzeichen einer Erkrankung seit ≥ 2 Jahren. • Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Studientag 1, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association > Klasse II), instabile Angina pectoris oder medikamentös zu behandelnde Herzrhythmusstörungen. • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GI), die eine Einnahme oraler Medikamente unmöglich machen, Malabsorptionssyndrom, die Notwendigkeit einer intravenösen (i.v.) Ernährung, unkontrollierte entzündliche GI- Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). • Eine aktive Infektion, die i.v. Antibiotika innerhalb von einer Woche vor Studienbeginn (Tag 1) erfordert. • Ausschluss einer Hepatitis-Infektion basierend auf den folgenden Ergebnissen und / oder Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) (weist auf chronische Hepatitis B oder kürzlich aufgetretene akute Hepatitis B hin) ○ Negatives HBsAg mit positivem Hepatitis-B-Kernantikörper (ein Hepatitis-B-Kernantikörpertest ist für das Screening nicht erforderlich; wenn dieser jedoch durchgeführt wird und positiv ist, ist ein Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (Anti-HBs) notwendig. Nicht nachweisbares Anti-HBs würde in diesem Fall auf eine unklare und mögliche Infektion hinweisen und die Patienten müssen ausgeschlossen werden). ○ Positive Hepatitis-C-Virus-Antikörper: Hepatitis-C-Virus-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist erforderlich. Nachweisbare Hepatitis-C-Virus-RNA deutet auf eine chronische Hepatitis C hin. • Bekannter positiver Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Test. • Nicht abgeklungene Toxizitäten früherer Antitumorthérapien, definiert als nicht abgeklungen auf Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Grad 0 oder 1 oder auf ein Niveau, das in den Einschlusskriterien festgelegt ist, mit Ausnahme von Alopezie (Toxizitäten des Grades 2 oder 3 von früheren Antitumorthérapien, die als irreversibel gelten (definiert als seit > 6 Monaten vorhanden und stabil), wie z. B. Ifosfamid-bedingte Proteinurie, können zulässig sein, wenn sie nicht anderweitig in den Ausschlusskriterien beschrieben sind UND sowohl der Prüfarzt als auch der Sponsor dem zustimmen). • Antitumorthérapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie, molekulare zielgerichtete Therapie, Retinoidtherapie, Hormontherapie (außer bei Patienten mit Brustkrebs) oder Prüfpräparat) innerhalb von 28 Tagen vor Studientag 1; die gleichzeitige Anwendung einer Hormon-Entzugstherapie bei hormonrefraktärem Prostatakrebs oder Brustkrebs ist erlaubt. • Therapeutische oder palliative Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Studientag 1. Die Patienten müssen sich von allen mit der Strahlentherapie verbundenen Toxizitäten erholt haben. • Derzeitige Teilnahme an einer anderen Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie oder weniger als 28 Tage nach Beendigung einer anderen Prüfpräparat- oder Arzneimittelstudie(n) oder Erhalt anderer Prüfpräparate. • Andere Prüfverfahren sind ausgeschlossen. • Größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor Studientag 1. • Monotherapie mit Sotorasib: Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 37 Tage (Frauen) oder 97 Tage (Männer) nach Erhalt der letzten Dosis von Sotorasib anzuwenden. Frauen und Männer müssen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>akzeptable Methoden der hochwirksamen Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p>Kombinationstherapie (Pembrolizumab plus Sotorasib): Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, akzeptable Methoden der hochwirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens vier Monate nach Erhalt der letzten Dosis eines Studienmedikaments anzuwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen, die stillen oder die planen, während der Studie zu stillen, bis 7 Tage (oder vier Monate, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab erhalten) nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments. • Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest. • Frauen, die planen, während der Studie bis sieben Tage (oder vier Monate, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab erhalten) nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments schwanger zu werden. • Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eines der Produkte, die während der Behandlung angewendet werden sollen. • Der Patient steht nach bestem Wissen des Patienten und des Prüfarztes nicht für die nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Studienbesuche oder -verfahren zur Verfügung. • Der Patient leidet an irgendeiner Art von Störung, die nach Ansicht des Prüfers die Fähigkeit des Prüfungsteilnehmers beeinträchtigen könnte, eine schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben und / oder alle erforderlichen Studienverfahren einzuhalten. • Vorgeschichte oder Anzeichen einer anderen klinisch bedeutsamen Störung, eines Zustands oder einer Krankheit (mit Ausnahme der oben genannten), die nach Ansicht des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors von Amgen ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellt oder die Auswertung, das Verfahren oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen würde. • Verwendung von bekannten Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und MATE1 empfindlichen Substraten (mit engem therapeutischen Fenster), innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels oder seines aktiven Hauptmetaboliten, je nachdem, was länger ist, vor dem ersten Studientag, die nicht vom Prüfarzt und dem medizinischen Monitor von Amgen überprüft und genehmigt wurden. • Verwendung von starken CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren (einschließlich pflanzlicher Präparate wie kanadische Orangenwurzel) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) oder von Grapefruitsaft oder grapefruithaltigen Produkten innerhalb von sieben Tagen vor dem ersten Studientag, die nicht vom Prüfarzt und dem medizinischen Monitor von Amgen überprüft und genehmigt wurden. • Verwendung von starken Induktoren von CYP3A4 (einschließlich pflanzlicher Präparate wie Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem ersten Studientag, die nicht vom Prüfarzt und dem medizinischen Monitor von Amgen überprüft und genehmigt wurden. • Vorgeschichte einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb der letzten zwei Jahre, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bösartiger Tumor, der in kurativer Absicht behandelt wurde und ohne bekannte aktive Erkrankung seit ≥ 2 Jahren vor Einschluss und der vom behandelnden Arzt als risikoarm für ein Rezidiv eingeschätzt wird. ○ Adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis einer Erkrankung. ○ Adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Krankheitsanzeichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandeltes duktales Karzinom der Brust in situ ohne Krankheitsanzeichen. ○ Intraepitheliale Prostataneoplasie ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms. ○ Adäquat behandeltes papilläres nicht-invasives Urothelkarzinom oder Carcinoma in situ. <ul style="list-style-type: none"> ● Vorherige Behandlung mit einem direkten <i>KRAS</i> G12C-Inhibitor.
4	Intervention	<p>Dosierung und Anwendung von Sotorasib:</p> <p>Sotorasib wird für beide Studienphasen von Amgen verpackt und verteilt, wobei das Verteilungsverfahren für klinische Studienmedikamente von Amgen angewendet wird. Sotorasib wird oral einmal oder zweimal täglich (BID) angewendet, je nachdem, in welcher Phase und / oder Kohorte der Studie der Patient eingeschrieben ist. Es sind keine Medikamentenpausen erlaubt.</p> <p>Phase II – Sotorasib Monotherapie</p> <p>Sotorasib wird QD oral angewendet. Es sind keine Arzneimittelpausen erlaubt. Alle Patienten in der Phase II erhalten Sotorasib in einer Dosierung von 960 mg QD.</p>
5	Ziele	<p>Phase II – Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Auswertung der ORR von Sotorasib als Monotherapie bei Patienten mit <i>KRAS</i> G12C-mutierten fortgeschrittenen Tumoren (NSCLC, CRC und andere Tumorarten), bewertet nach RECIST 1.1 Kriterien. <p>Phase II – Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bewertung anderer Maße zur Wirksamkeit von Sotorasib als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen <i>KRAS</i> G12C-mutierten Tumoren nach RECIST 1.1 (NSCLC, CRC und andere Tumortypen). ● Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sotorasib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden <i>KRAS</i> G12C-mutierten Tumoren (NSCLC, CRC und andere Tumorarten). ● Bewertung der PK von Sotorasib nach Anwendung als orale Tablette. <p>Phase II – Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Untersuchung von Biomarkern für das Ansprechen und die Resistenz in Tumor- und Blutproben vor der Exposition mit Sotorasib und zum Zeitpunkt der Progression. ● Untersuchung der Erfahrungen der Patienten mit der Sotorasib-Behandlung mit Hilfe von patientenberichteten Messinstrumenten in Bezug auf definierte Kernkonzepte (siehe explorative Zielkriterien).
6	Zielkriterien	<p>Phase II – Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ORR (CR + PR), gemessen durch CT oder MRT und bewertet nach RECIST 1.1. Das Ansprechen wird durch eine unabhängige radiologische Begutachtung beurteilt. CR und PR erfordern eine bestätigende CT- oder MRT-Wiederholungsuntersuchung mindestens vier Wochen nach dem ersten Nachweis des Ansprechens. <p>Phase II – Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● DOR ● DCR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • TTR • PFS • Gesamtüberleben • PFS-Rate nach sechs Monaten und zwölf Monaten • Gesamtüberlebensrate nach zwölf Monaten • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen • PK-Parameter von Sotorasib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf C_{max}, t_{max} und AUC <p>Phase II – Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker für das Ansprechen und die Resistenz auf Sotorasib zum Zeitpunkt der Progression <ul style="list-style-type: none"> ○ Quantifizierung der Biomarker-Expression auf Protein-, RNA- und DNA-Ebene, sofern geeignet ○ Potenzielle Biomarker durch biochemische und/oder genetische Analyse von Blut- und/oder Tumorgewebeproben • Veränderungen der tumorspezifischen Symptome und des allgemeinen Gesundheitszustands, unter Anwendung von patientenberichteten Messinstrumenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswirkungen der Behandlung auf krankheitsbezogene Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 + krankheitsspezifische Module EORTC QLQ-LC13 und NSCLC SAQ für NSCLC und QLQ PAN26 für Bauchspeicheldrüsenkrebs; Patient Global Impression of Severity (PGIS) und PGIC für Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen bei NSCLC-Patienten; EQ-5D-5L) ○ Behandlungsbedingte Symptome und Auswirkungen auf den Patienten (EORTC QLQ-C30, ausgewählte Fragen aus der PRO-CTCAE-Datenbank und ein einzelnes Item zur Symptombelastung, Item GP5 des FACT-G) ○ Körperliche Funktion (Instrument: EORTC QLQ-C30, Skala zur körperlichen Funktion)
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Phase II:</p> <p>In Phase II werden voraussichtlich ca. 250 Patienten (mindestens 105 Patienten mit NSCLC und 60 Patienten mit CRC) rekrutiert werden. Die tatsächliche Rekrutierung für jeden Tumortyp (NSCLC, CRC) wird auf der Grundlage der Empfehlungen des Data-Review-Teams (DRT) und der internen Entscheidung von Amgen erfolgen.</p> <p>Die Überlegungen zum Stichprobenumfang</p> <p>Phase II</p> <p>Der Phase II Teil der Studie strebt eine ORR an, die über einer vorab festgelegten Benchmark-Rate liegt, wobei die untere Grenze des 95 %-KI für die beobachtete ORR die tumortypspezifische (NSCLC, CRC) Benchmark überschreiten soll.</p> <p>Bei NSCLC-Patienten wurde in einer großen Phase III Studie (REVEL) zur Zweitlinienbehandlung nach Fortschreiten der Erkrankung unter einer carboplatinhaltigen Chemotherapie eine ORR von 23 % mit Ramucirumab plus Docetaxel beobachtet.</p> <p>Für CRC-Patienten hat die Behandlung ab der dritten Behandlungslinie mit Regorafenib oder TAS 102 eine ORR von 1 % bis 4 % gezeigt, jedoch haben diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapien einen Überlebensvorteil gezeigt. Um die Verwendung des Surrogatendpunkts ORR in dieser Phase II Studie zu rechtfertigen, wird ein höherer ORR-Grenzwert für CRC gewählt.</p> <p>Der ORR-Grenzwert wird für NSCLC auf 23 % und für CRC auf 10 % festgelegt. Für andere Tumorarten als NSCLC und CRC wird aufgrund der geringen erwarteten Rekrutierung kein ORR-Grenzwert festgelegt. Bei einer Stichprobengröße von 105 Patienten für NSCLC und 60 Patienten für CRC ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von ca. 90 %, dass die untere Grenze der ORR 95 %-KI den tumorspezifischen ORR-Grenzwert überschreitet.</p> <p>Die minimalen beobachteten ORRs, die die ORR-Grenzwerte mit 105 NSCLC-Patienten und 60 CRC-Patienten ausschließen würden, betragen 32 % bzw. 20 %.</p>
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Um zusätzliche Sicherheits-, Wirksamkeits-, PK- und PD-Daten zu erhalten, die eine bessere Information der RP2D (empfohlenen Phase 2-Dosis (recommended phase 2 dose)) ermöglichen, können weitere 40 bis 80 Patienten in einer oder mehreren Dosisstufen rekrutiert werden, die sich als sicher und verträglich erwiesen haben. Es werden keine Patienten durch Ersatz-Rekrutierung in Teil 2a rekrutiert, und es werden nicht mehr als 40 Patienten in jeder Kohorte rekrutiert (für die Kohorten b, c, d und e). Für diese zusätzlichen Patienten sind projektinterne Dosisescalationen erlaubt. Wenn der Patient die DLT-Phase (dosislimitierende Toxizität (dose limiting toxicity)) abgeschlossen hat, kann der Patient für den folgenden Behandlungszyklus auf eine höhere Dosisstufe wechseln, sobald die nächste Dosis-Kohorte vom DLRT (Dose Level Review Team) als sicher eingestuft wurde und nach Rücksprache mit dem Sponsor, wie in Abschnitt 3.1 (des Studienprotokolls) beschrieben. Bei Patienten, die an einer Untersuchung von Lebensmitteleffekten teilnehmen, sollte für mindestens fünf Tage vor oder während der Untersuchung von Lebensmitteleffekten keine Dosisescalation für diesen Patienten erfolgen.</p>
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Analysepopulationen</p> <p>Phase II Full-Analysis-Set (FAS)</p> <p>Das Phase II Full-Analysis-Set (P2FAS) besteht aus allen Patienten, die in die Phase II aufgenommen wurden, mindestens eine Dosis Sotorasib erhalten haben und bei Studienbeginn eine oder mehrere messbare Läsionen aufwiesen, die durch ein unabhängiges Review-Komitee anhand radiologischer Untersuchung mit RECIST 1.1 beurteilt wurden. Die primäre Analyse und die finale Analyse für das Tumoransprechen in der Phase II und andere Wirksamkeitsendpunkte werden mit dem P2FAS durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Sensitivitätsanalyse der mit dem Ansprechen zusammenhängenden Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung der Bewertung je Prüfarzt wird das Phase II Investigator Efficacy Analysis-Set als alle Patienten definiert, die in Phase II eingeschlossen sind, mindestens eine Dosis Sotorasib erhalten haben und bei Studienbeginn eine oder mehrere messbare Läsionen aufweisen, wie vom Prüfarzt unter Verwendung von RECIST 1.1 bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase II Safety Analyse-Set (SAS)</p> <p>Das Phase II Safety Analyse-Set (P2SAS) ist definiert als alle Patienten, die in Phase II eingeschlossen sind und mindestens eine Dosis Sotorasib erhalten haben. Die Analyse aller Phase II Sicherheitsendpunkte wird, sofern nicht anders angegeben, mit dem P2SAS durchgeführt.</p> <p>Analysesets für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit Ausnahme der PGIC-Skala werden für alle COAs (Clinical Outcome Assessment) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Patienten berücksichtigt, die neben einem vorhandenen Wert zu Baseline auch eine post-Baseline Bewertung haben. • Das PGIC-Analyse-Set besteht aus allen Patienten mit mindestens einem vorhandenen Post-Baseline-Ergebnis einer beliebigen PGIC-Subskala. <p>Pharmakokinetik (PK) / Pharmakodynamik-Analyse-Set(s)</p> <p>Das PK-Analyse-Set enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis Sotorasib erhalten haben und bei denen mindestens eine PK-Probe entnommen wurde. Diese Patienten werden für die PK-Analyse ausgewertet, es sei denn, die Anzahl der für die Analyse erforderlichen Datenpunkte reicht nicht aus, oder signifikante Protokollabweichungen haben die Daten beeinflusst, oder es fehlen wichtige Informationen zur Dosierung oder Probenentnahme. Das PK-Analyse-Set wird zur Durchführung der Analyse der PK-Daten verwendet, sofern nicht anders angegeben. Zusätzliche Analyse-Sets für PK / ECG (Elektrokardiogramm)-Analysen sind im ECG SSAP beschrieben.</p> <p>Interims-Analyse-Set(s)</p> <p>Interimsanalysen für bestimmte Endpunkte werden P1FAS, P2FAS oder die im Folgenden definierten verwenden.</p> <p>DLT-auswertbarer Satz</p> <p>Das DLT-Analyse-Set wird DLT-auswertbare Patienten enthalten.</p> <p>Phase II ORR-Analyse-Set</p> <p>Das Phase II ORR-Analyse-Set (P2OAS) besteht aus allen Patienten im vollständigen Phase II Analyse-Set, die die Möglichkeit hatten, für mindestens sieben Wochen ab Tag 1 Ansprechdaten zu erhalten. Patienten, die die Krankheitsbeurteilung vor Ablauf von sieben Wochen abgebrochen haben, werden in dieses Analyse-Set eingeschlossen, wenn der Datenschnitt mindestens sieben Wochen nach dem Datum ihrer ersten Dosis liegt. Die vorläufige Futility-Analyse, die primäre Analyse und die endgültige Analyse von ORR, DOR und TTR werden mit der P2OAS durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Sensitivitätsanalyse der mit dem Ansprechen zusammenhängenden Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung der Bewertung gemäß Prüfarzt wird das Phase II Prüfarzt-ORR-Analyse-Set als alle Patienten im Phase II Prüfarzt-Wirksamkeitsanalyse-Set definiert, die die Möglichkeit hatten, ab Tag 1 für mindestens sieben Wochen beobachtet zu werden. Patienten, die die Krankheitsbeurteilung vor Ablauf von sieben Wochen abgebrochen haben, werden in dieses Analyse-Set aufgenommen, wenn der Datenschnitt mindestens sieben Wochen nach dem Datum ihrer ersten Dosis liegt. <p>Hypothesen und / oder Schätzer</p> <p>Phase II (Sotorasib Monotherapie)</p> <p>Eine klinisch relevante ORR wird bei jedem Tumortyp (NSCLC, CRC oder anderer Tumortyp) bei einer Dosis mit akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit beobachtet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen des/der primären Wirksamkeitsendpunkts / -endpunkte</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit dem besten Ansprechen von CR, PR, SD, progredienter Erkrankung (PD), nicht auswertbar (NE) wird dargestellt. Die ORR wird zusammen mit einem exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson (Clopper und Pearson, 1934) zusammengefasst. Patienten ohne Post-Baseline-Tumorbeurteilung werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>Analysen des/der sekundären Wirksamkeitsendpunkts / -endpunkte</p> <p>Die DOR wird nur für Patienten berechnet, die ein bestes Gesamtansprechen von PR oder besser erreichen. Die Zensierung der Patienten erfolgt gemäß der Zensierungsstrategie, die in der Definition der PFS-Zeit in Anhang D beschrieben ist. Die Verteilung der DOR, einschließlich des Medians und der Quartile, wird mit der Kaplan-Meier-Methode basierend auf den Patienten, die ein bestes Ansprechen von PR oder besser erreichen, charakterisiert. Die 95 %-KIs für den Median und die Quartile des PFS werden nach der Methode von Klein und Moeschberger (1997) mit log-log-Transformation erstellt. Die Raten für ausgewählte Zeiträume (z.B. > 3, > 6, > 9, > 12 Monate) werden berichtet. Die 95 %-KIs für die PFS-Raten werden nach der Methode von Kalbfleisch und Prentice (1980) mit log-log-Transformation geschätzt. Die KM-Kurve kann für DOR erstellt werden, wenn mindestens zehn Patienten eine CR / PR haben.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Krankheitskontrolle (CR, PR oder SD > 5 Wochen) mit entsprechendem exaktem 95 %-KI wird mit der Clopper-Pearson Methode berechnet.</p> <p>Die Dauer der SD wird mit der gleichen Methode, wie für DOR beschrieben, analysiert.</p> <p>Die Verteilung des PFS, einschließlich des Medians, wird mit der KM-Methode geschätzt. Die PFS-Rate wird zu ausgewählten Zeitpunkten (sechs Monate und zwölf Monate) berichtet. Die 95 %-KIs für den Median und die anderen Perzentile des PFS werden nach der Methode von Klein und Moeschberger (1997) mit log-log-Transformation berechnet. Die 95 %-KIs für die PFS-Raten werden nach der Methode von Kalbfleisch und Prentice (1980) mit log-log-Transformation geschätzt.</p> <p>Das OS wird mit der gleichen Methode analysiert, wie für die PFS-Endpunkte beschrieben.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wird mit der nicht fehlenden Stichprobengröße (n), dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Median, dem Minimum und dem Maximum für Responder, d.h. Patienten, die das beste Gesamtansprechen von CR oder PR erreichen, zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse der ORR basierend auf der unabhängigen radiologischen Bewertung wird deskriptiv durchgeführt. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis von Prüfarztbewertungen durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Konkordanz von ORR und Krankheitsprogression durch unabhängige radiologische Beurteilung und durch den Prüfarzt wird für jeden Tumortyp in Phase II durchgeführt.</p> <p>Analysen der explorativen patientenberichteten Endpunkte</p> <p>Der Ausgangswert wird als der Wert definiert, der vor der Einnahme der Studienmedikation gemessen wurde. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist definiert als die Differenz zwischen dem Wert nach der Dosis und dem Ausgangswert.</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden anhand deskriptiver Maßzahlen beschrieben (Mittelwert, StD, Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum), kategoriale Variablen anhand der absoluten und relativen Häufigkeiten in jeder Kategorie.</p> <p>Die Rücklaufraten für die einzelnen Fragebögen werden für jeden Tumortyp und jeden Zeitpunkt dargestellt. Änderungen der Score-Werte gegenüber dem</p>

	<p>Ausgangswert werden für ausgewählte elektronische <i>Clinical Outcome Assessments</i> (<i>electronic clinical outcome assessments</i>, eCOA) mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen analysiert.</p> <p>Deskriptive Analyse zu jedem Beurteilungszeitpunkt</p> <p>Die grafische Darstellung von Mittelwert +/- dem Standardfehler für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, wird für jeden Endpunkt über einen bestimmten Zeitpunkt nach Tumortyp angezeigt.</p> <p>Die Änderungen der Score-Werte für die folgenden Instrumente werden als kontinuierliche Variablen zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30, • EORTC QLQ-LC13, • EORTC QLQ-PAN26, • NSCLC-SAQ, • EQ-5D-5L VAS. <p>Die Ergebnisse zu den folgenden Instrumenten werden als kategorielle Variable zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO-CTCAE, • FACT-Item GP5, • EQ-5D-5L nicht-VAS Items, • PGIS und PGIC. • <p>MMRM</p> <p>Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für ausgewählte eCOA-Scores werden unter Verwendung eines MMRM unter der Missing at Random (MAR)-Annahme geschätzt. Die Analyse wird für jeden Tumortyp separat durchgeführt. Die abhängige Variable dieses Modells ist die Veränderung gegenüber der Baseline, die an jedem ersten Zyklustag erhoben wird. Das Modell enthält die Zeit und den Wert bei Baseline als feste Effekte. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wird eine symmetrische Kovarianzstruktur in Betracht gezogen.</p> <p>Im Rahmen des Modells werden LS-Mittelwerte und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle für die Veränderung gegenüber der Baseline berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird eine stratifizierte Analyse für die Veränderung gegenüber der Baseline durch das Hinzufügen von Baseline-Kovariaten untersucht. Die Baseline-Kovariaten umfassen (1) die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1), (2) Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch), (3) Hirnmetastasen (ja/nein). Kovariaten mit weniger als 5 % der Gesamtpopulation in einer Kategorie werden ausgeschlossen.</p> <p>Kovariablen und Subgruppen</p> <p>Geplante Kovariablen</p> <p>Die folgenden Kovariablen bei Studienbeginn können zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte in Untergruppen oder in der multivariaten Analyse verwendet werden: Alter bei Studienbeginn (< 65, ≥ 65 Jahre), vorangegangene Linien der Tumorthherapie (1, 2, > 2) und ECOG Performance Status.</p> <p>Die folgenden Kovariablen zu Studienbeginn können je nach Tumortyp zusammengefasst werden: Gewicht, Größe, Anzahl der vorangegangenen Antitumortherapielinien, Art der vorangegangenen Antitumorthherapie, vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, vorangegangene PD-1 oder PD-L1 Therapie, PD-L1 Proteinexpression, Differenzierung, Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Screenings, Histopathologietyp, Mutation, Metastasierung, Lebermetastasierung, Hirnmetastasierung, Knochenmetastasierung,</p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Raucheranamnese, Region, Best Response auf die letzte Vortherapie.</p> <p>Subgruppen</p> <p>In Phase II können die folgenden Subgruppen verwendet werden, um den primären und ggf. ausgewählten sekundären Endpunkt zu untersuchen. Wenn die Anzahl der Patienten in der Subgruppe nicht ausreichend ist (d. h. weniger als 10 % der Gesamtpopulation), können relevante Subgruppen zusammengefasst werden.</p> <p>Geplante Subgruppen für NSCLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Studienbeginn (< 65, ≥ 65 Jahre) • Vorangegangene Antitumorthera­pielinien (1, 2, > 2) • Vorherige Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Therapie (ja, nein) • Vorherige platinhaltige Chemotherapie (ja, nein) • Vorherige platinhaltige Chemotherapie und vorherige anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Therapie (ja, nein) • PD-L1-Protein-Expression (< 1 %, ≥ 1 % und < 50 %, ≥ 50 %) • ECOG (0, 1) • Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Histopathologie (Plattenepithel, nicht Plattenepithel) • Metastasiert (ja, nein) • Lebermetastasierung (ja, nein) • Hirnmetastasierung (ja, nein) • Knochenmetastasierung (ja, nein) • Raucheranamnese (nie, aktuell, früher) • Region (Nordamerika, Europa, Asien, Rest der Welt) <p>Geplante Subgruppen für CRC:</p> <p>Für die CRC Studienpopulation wurden spezifische Subgruppen erhoben. Biomarker-Daten können in zusätzliche explorative Subgruppen- oder multivariate Analysen einbezogen werden. Die Analysen der Biomarker können nach der Entnahme aller Proben während der Studiendurchführung durchgeführt werden und können daher nach der primären Analyse der Wirksamkeitsendpunkte berichtet werden.</p> <p>Interimanalysen</p> <p>Phase II Safety Analyse</p> <p>Ein Amgen-internes, aber nicht zum Studienteam gehörendes DRT wird die Safety bewerten, nachdem etwa 30, 50, 70 und 100 Patienten 21 Tage lang behandelt wurden.</p> <p>Futility-Analysen</p> <p>Das DRT wird außerdem kontinuierlich Futility-Interimsanalysen prüfen, welche für jeden Tumortyp (NSCLC, CRC) separat unter Angabe der Bayes'schen Vorhersage-wahrscheinlichkeit durchgeführt werden. Für NSCLC beginnen diese Analysen ab der Verfügbarkeit von 25 Patienten, deren Ansprechen bewertbar ist (definiert als mindestens eine Sotorasib-Dosis erhalten und Vorliegen von Ansprechdaten über mindestens sechs Wochen ab Tag 1). Die Stop und Go-Regeln sind im SAP definiert.</p> <p>Primäre Analyse</p> <p>Die primäre Analyse für die Phase II wird etwa 8,5 Monate nach Einschluss von</p>

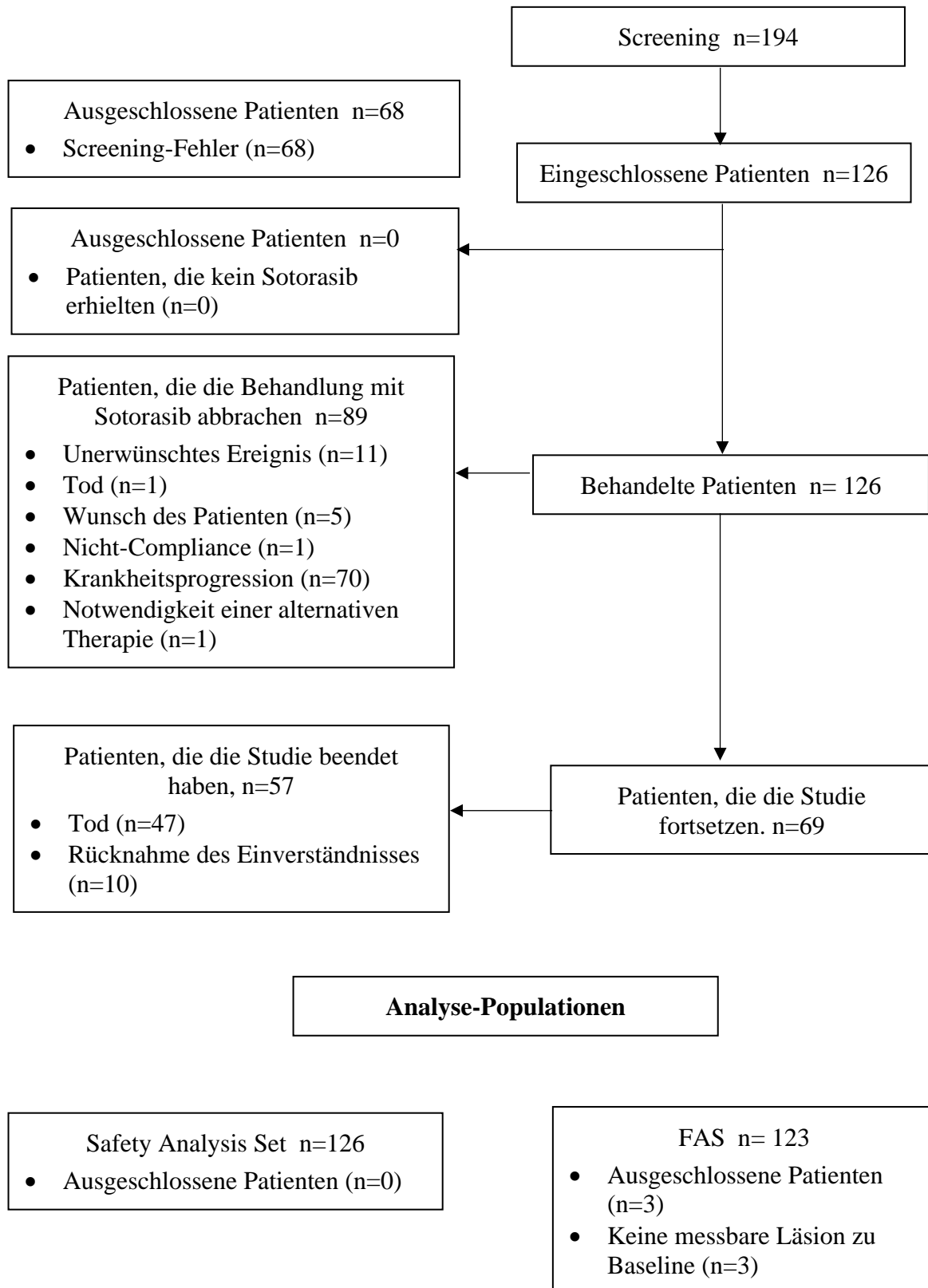
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>105 NSCLC- oder 60 CRC-Patienten in die Phase II Studie erfolgen. Die Daten werden analysiert, sobald sie eingegeben, bereinigt und gesperrt wurden.</p> <p>Die primäre Analyse wird für alle Tumortypen und Dosen zusammengefasst, auch wenn sie von 105 NSCLC-Patienten oder 60 CRC-Patienten ausgelöst wird.</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Analyse der Phase II für einen Tumortyp und eine Dosis werden andere Tumortypen in den Kohorten der Phase II und der Phase I ohne ausreichende Nachbeobachtungszeit (8,5 Monate nach der geplanten letzten Patientenrekrutierung) unter Verwendung geeigneter Interimsanalysesätze, wie in Abschnitt 6 (des SAP) beschrieben, analysiert. Patienten mit unbestätigter PR oder CR werden für diese Analyse als Responder gezählt, wenn sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der Studie sind und für eine zukünftige bestätigende Untersuchung in Frage kommen.</p> <p><i>Zusätzliche Analyse im Anschluss an die Primäranalyse</i></p> <p>Wenn die primäre Analyse durch 105 NSCLC (60 CRC) Patienten ausgelöst wird, wird eine nachfolgende Analyse durchgeführt, wenn 60 CRC (105 NSCLC) Patienten eine ausreichende Nachbeobachtungszeit erreicht haben. Die Daten werden analysiert, sobald sie eingegeben, bereinigt und gesperrt worden sind.</p> <p>Abschließende Analyse</p> <p>Die abschließende Analyse findet statt, wenn das in Abschnitt 5 im Studienprotokoll definierte Ende der Studie erreicht ist. Die Daten werden ausgewertet, nachdem sie eingegeben, bereinigt und gesperrt wurden. Der Zweck dieser Analyse ist die Zusammenfassung der Wirksamkeit und Sicherheit, nachdem alle Patienten den Nachbeobachtungszeitraum abgeschlossen haben.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss	<p>NSCLC</p> <p>Von den 126 Patienten mit NSCLC setzten zum Zeitpunkt der primären Analyse 69 Patienten (54,8 %) die Studie fort und 57 Patienten (45,2 %) haben die Studie abgebrochen. Von den 57 Patienten, die die Studie abgebrochen haben, sind 47 Patienten (37,3 %) verstorben, und zehn Patienten (7,9 %) haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen. Insgesamt 89 Patienten (70,6 %) haben die Behandlung mit Sotorasib abgebrochen. Die Hauptgründe für den Abbruch der Behandlung waren das Fortschreiten der Erkrankung (70 Patienten, 55,6 %) und unerwünschte Ereignisse (elf Patienten, 8,7 %).</p>
13	Aufnahme/Rekrutierung	<p>Der erste Patient wurde am 13.08.2019 in den Phase-II-Teil der Studie aufgenommen.</p> <p>Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren konnten in die Studie aufgenommen werden. Die Rekrutierung war auf Patienten mit <i>KRAS</i> G12C-mutierten soliden Tumoren beschränkt, die mittels molekularer Tests bestimmt wurden. Bei NSCLC- und CRC-Tumoren wurde die Mutation durch eine zentrale Testung (therascreen® <i>KRAS</i> RGQ PCR von Qiagen) vor Einschluss in die Studie bestätigt. Patienten mit anderen Tumorarten, die bereit waren, archivierte Tumorgewebeproben zur Verfügung zu stellen (formalinfixierte, in Paraffin eingebettete [FFPE] Proben, die innerhalb der letzten fünf Jahre entnommen wurden), oder die bereit waren, sich einer Tumorbiopsie vor der Behandlung zum Zweck der <i>KRAS</i> G12C-Testung zu unterziehen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Nach der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie stellten die Patienten ihre Krankheitsgeschichte zur Verfügung und unterzogen sich einem Sicherheits-Screening, um zu bestätigen, dass alle Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie erfüllt sind. Die Patienten müssen mehr als eine vorangegangene Tumorthherapie erhalten haben; unter der vorangegangenen Therapie einen Progress erlitten haben; eine messbare Erkrankung gemäß den RECIST 1.1-Kriterien aufweisen; einen Eastern</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von ≤ 1 haben; ein QTc ≤ 470 msec (basierend auf dem Durchschnitt der Screening-Triplikate) aufweisen; in der Lage sein, orale Medikamente einzunehmen; adäquate hämatologische, renale, hepatische und Gerinnungs-Laborwerte haben.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Insgesamt wurden 126 Patienten (SAS) in die Studie eingeschlossen (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmige Studie).
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Insgesamt wurden 126 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit Sotorasib behandelt.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	<p>Primäranalyse</p> <p>Die primäre Analyse für die Phase II sollte ca. 8,5 Monate nach Einschluss von 105 Patienten mit NSCLC bzw. 60 Patienten mit CRC in den Phase-2-Teil der Studie erfolgen. Die Daten wurden für alle Tumorarten unter Verwendung der in Abschnitt 8.8.2.1 definierten Analysesätze analysiert. Patienten mit unbestätigtem partiellem Ansprechen oder komplettem Ansprechen wurden für diese Analyse als Responder gezählt, wenn sie zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs noch in der Studie waren und das Potenzial für einen zukünftigen bestätigenden Scan hatten.</p> <p>Nach der primären Analyse wird eine zusätzliche Analyse durchgeführt, wenn Patienten der anderen Tumorkohorte (CRC oder NSCLC), die nicht der Auslöser war, eine ausreichende Nachbeobachtungszeit (8,5 Monate) erreicht haben.</p> <p>Finale Analyse</p> <p>Die finale Analyse findet statt, wenn das Ende der Studie (letzter Patient, letzte Visite)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erreicht ist. Der Zweck dieser Analyse ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit zusammenzufassen, nachdem alle Patienten die langfristige Nachbeobachtung abgeschlossen haben (voraussichtlich im Jahr 2025).
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.6
	Diskussion	
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Generalisierbarkeit der Studie, sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Die Studie wurde neben einigen europäischen Ländern in den Vereinigten Staaten, Kanada, Japan, Südkorea, Australien und Brasilien durchgeführt. Diese Länder repräsentieren größtenteils Länder, die aufgrund ihrer Sozialsysteme, der Kultur und der Ethnologie mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar sind. Daten aus deutschen Zentren liegen vor.
22	Bewertung der Evidenz	Keine Information zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmige Studie).
a: nach TREND 2004 Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366. / Verfügbar unter https://www.cdc.gov/trendstatement , Zugriff: 14.12.2020		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CodeBreak 100



STROSA (Standardisierte(n) BerichtsROUTine für Sekundärdaten Analysen)Tabelle 4-87: Studiendesign und -methodik für die Registerstudie CRISP *KRAS* G12C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Titel, Abstract, Schlagworte	
1	Titel und Abstract	<p>A retrospective cohort study of advanced/metastatic NSCLC patients in the German CRISP (Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients) Registry, 2015-2020</p> <p>Special analysis: <i>KRAS</i> G12C patients with locally advanced or metastatic NSCLC in the German CRISP registry (SAW-AmgenKRAS-2021-12)</p> <p>Für die spezielle <i>KRAS</i> G12C-Analyse standen die Daten der Patienten, die bis zum 30. Juni 2021 eingeschlossen wurden, zur Verfügung (N=6490). Aus dieser Population wurden die Patienten mit mindestens einjähriger Beobachtungsdauer, <i>KRAS</i> G12C-Mutation, ECOG-Status 0 oder 1 und Zweitlinientherapie selektiert (N=62).</p>
2	Schlagworte	Non-small cell lung cancer, <i>KRAS</i> G12C mutation, registry, Germany
	Einleitung	
3	Hintergrund und Rationale	<p>Weltweit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache von Männern und die dritthäufigste bei Frauen (nach Brust- und kolorektalen Karzinomen).</p> <p>RAS ist eine Familie verwandter Proteine, die als onkogene Treiber der Tumorgenese bei zahlreichen Karzinomen einschließlich NSCLC identifiziert wurden. <i>KRAS</i> ist die häufigste aktivierte Isoform, die bei 15-25 % der Lungenkarzinome mutiert. Auf die <i>KRAS</i> G12C-Mutation entfallen etwa 40 % aller <i>KRAS</i>-Mutationen bei NSCLC.</p> <p>Für NSCLC-Patienten mit <i>KRAS</i>-Mutationen gab es bisher keine zugelassenen zielgerichteten Therapien. Diese Patienten wurden deshalb genauso behandelt wie die allgemeine NSCLC-Population. Während zielgerichtete Therapien bei <i>EGFR</i>-, <i>ALK</i>-, <i>ROS1</i>- und <i>BRAF</i>-Mutationen eine hohe klinische Effektivität zeigten, sind die Ergebnisse von NSCLC-Patienten mit <i>KRAS</i>-Mutationen schlechter. Für diese Patienten liegt deshalb ein ungedeckter medizinischer Bedarf vor.</p> <p>Aktuelle Fortschritte führten zur Entwicklung von <i>KRAS</i> G12C-Inhibitoren wie z. B. Sotorasib. Vorab-Ergebnisse aus klinischen Studien demonstrieren die Sicherheit und klinische Aktivität dieser Substanzen.</p> <p>Um die natürliche Krankheitsgeschichte und die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation umfassend zu verstehen, wurde eine spezielle retrospektive, beobachtende Kohortenstudie auf der Basis der Daten des deutschen CRISP-Registers durchgeführt.</p>
4	Zielsetzungen	<p><u>CRISP <i>KRAS</i> G12C-Analyse</u></p> <p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Prävalenz der <i>KRAS</i> G12C-Mutation von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC pro Jahr • Beschreibung der jährlichen Inzidenz der <i>KRAS</i> G12C-Mutation in inzidenten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Patienten vor dem Start der Erstlinientherapie <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Gesamtüberleben, Register-PFS (PFS_{REG}) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC insgesamt und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entsprechend der <i>KRAS</i>-Mutation (<i>KRAS</i> G12C, andere <i>KRAS</i>, <i>KRAS/EGFR/ALK</i>-WT))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Lebensqualität (QoL) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zum Start der ersten palliativen Therapielinie und im Zeitverlauf (alle zwei Monate bis Monat zwölf und danach alle drei Monate) insgesamt und entsprechend der <i>KRAS</i>-Mutation (<i>KRAS</i> G12C, andere <i>KRAS</i>, <i>KRAS/EGFR/ALK</i>-WT) • Charakterisierung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in Bezug auf demographische, klinische Charakteristika, Tumorcharakteristika, systemische Behandlungsmuster und bestes Ansprechen in Real World, andere Therapien, insgesamt und entsprechend der <i>KRAS</i>-Mutation (<i>KRAS</i> G12C, andere <i>KRAS</i>, <i>KRAS/EGFR/ALK</i>-WT) • Beschreibung von <i>KRAS</i> G12C-Co-Mutationen mit <i>EGFR</i>, <i>ROS1</i>, PD-L1, <i>ALK</i>, <i>RET</i>, <i>BRAF</i>, <i>C-MET</i>, <i>P53</i>, <i>HER2</i> und anderen
	Methoden	
5	Studiendesign	<p><u>CRISP-Register</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektives multizentrisches Register <p><u>KRAS G12C-Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Sekundärdatenanalyse bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation auf der Basis des CRISP-Registers.
6	Datenquelle	Die Quell-Population ist das prospektive deutsche CRISP-Register. CRISP ist eine nationale, offene, multizentrische Plattform für klinische Forschung, die repräsentative Daten zu molekularen Tests, Therapiesequenzen und andere Therapiemodalitäten sowie den Verlauf der Erkrankung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sammelt.
7	Rechtsgrundlage	Das Register wurde von den relevanten Ethikkommissionen gebilligt und wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT02622581). Alle Patienten stimmten der Teilnahme nach Aufklärung zu.
8	Datenschutz	<p>Alle gültigen deutschen und europäischen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten.</p> <p>Amgen war an der Durchführung der Datenanalysen nicht beteiligt. Die Analyse der Studie erfolgt durch die AIO-Studien-gGmbH unter Berücksichtigung von Anforderungen von Amgen. Amgen erhält nur die aggregierten Ergebnisse.</p>
9	Datenfluss	<p>Die Daten werden durch die CRISP-Register-Datenbank gesammelt. Die Studienanalyse wird von der AIO-Studien-gGmbH durchgeführt. Die Zentren befolgen die AIO-Studien-gGmbH-SOPs und die Qualitätskontrollprozesse für das Projekt- und das Datenmanagement.</p> <p>Die Daten werden aus den Patientenunterlagen in das elektronische Dokumentationssystem von iOMEDICO überführt. Das elektronische Datenerfassungssystem schließt Vollständigkeits- und Plausibilitätsprüfungen ein. Zusätzlich werden die Hauptparameter regelmäßig durch das Datenmanagement überprüft und die Studienzentren bei Bedarf kontaktiert. Während des Projekts finden laufend Qualitätssicherungs-Überwachungen statt.</p>
10	Auswahlkriterien	<p><u>CRISP-Register</u></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der NSCLC-Diagnose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiziert mit Stadium IV oder Stadium IIIB NSCLC - falls keine kurative Chirurgie oder Radiochemotherapie möglich ist – ab 17.12.2015 • Nicht später als vier Wochen nach Beginn der systemischen (palliativen) Erstlinientherapie <p>Für den Datenschnitt zum 30.06.2021 (<i>KRAS G12C</i>-Analyse) war ein Einschluss bis zum 30.06.2020 gefordert, um eine Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr zu ermöglichen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>CRISP <i>KRAS G12C</i>-Analyse</u></p> <p>Einschlusskriterien (zusätzlich zu den CRISP-Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte <i>KRAS G12C</i>-Mutation • ECOG 0 oder 1 • Zweitlinientherapie begonnen <ul style="list-style-type: none"> ○ Population AS1: Zweitlinientherapie ohne Pembrolizumab, Atezolizumab oder Nivolumab ○ Population AS2: Alle Zweitlinientherapien
11	Analyseeinheit	Kleinste Analyseeinheit: Patient
12	Variablen	<p><u>CRISP <i>KRAS G12C</i>-Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographische und klinische Patientencharakteristika, Tumorcharakteristika, Biomarker (siehe Tabelle 4-39) • Behandlungsmuster • Gesamtüberleben • PFS_{REG} • TTNT
13	Studiengröße	<p>Die Fallzahl basiert auf der projizierten Anzahl der <i>KRAS G12C</i>-Patienten im CRISP-Register. Da die Studie deskriptiv ist und keine Hypothesen getestet werden, erfolgten keine Berechnungen der Power.</p> <p>Bis zum 30. Juni 2021 wurden 6490 Patienten eingeschlossen. Aus dieser Population wurden für die im Dossier präsentierte <i>KRAS G12C</i>-Analyse die Patienten mit mindestens einjähriger Beobachtungsdauer, <i>KRAS G12C</i>-Mutation, ECOG-Status 0 oder 1 und Zweitlinientherapie selektiert (N=62).</p>
14	Statistische Methoden	<p>Die Therapielinien in CRISP werden wie definiert im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) dokumentiert. Ein Regime repräsentiert alle dokumentierten Arzneimittel in der jeweiligen Therapielinie.</p> <p>Die Analysen werden entsprechend der STROSA-Kriterien durchgeführt und berichtet.</p> <p>Für die Studie gibt es keine formalen Hypothesen. Es werden deskriptive Analysen durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen werden Mittelwert, StD, SE, Median, die 25. und 75. Perzentile und Minimum und Maximum berechnet. Für kategorische Variablen werden Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Um Ereigniszeit-Endpunkte zu analysieren, werden KM-Kurven dargestellt und KM-Schätzer berechnet. Analysen werden zusätzlich nach LOT und Behandlungstyp durchgeführt.</p> <p>Die PRO-Daten werden mit zusammenfassenden Statistiken dargestellt. Imputationen fehlender Daten erfolgten nicht.</p> <p>Bei Ereigniszeitanalysen wurden die Patienten zum Zeitpunkt des letzten</p>

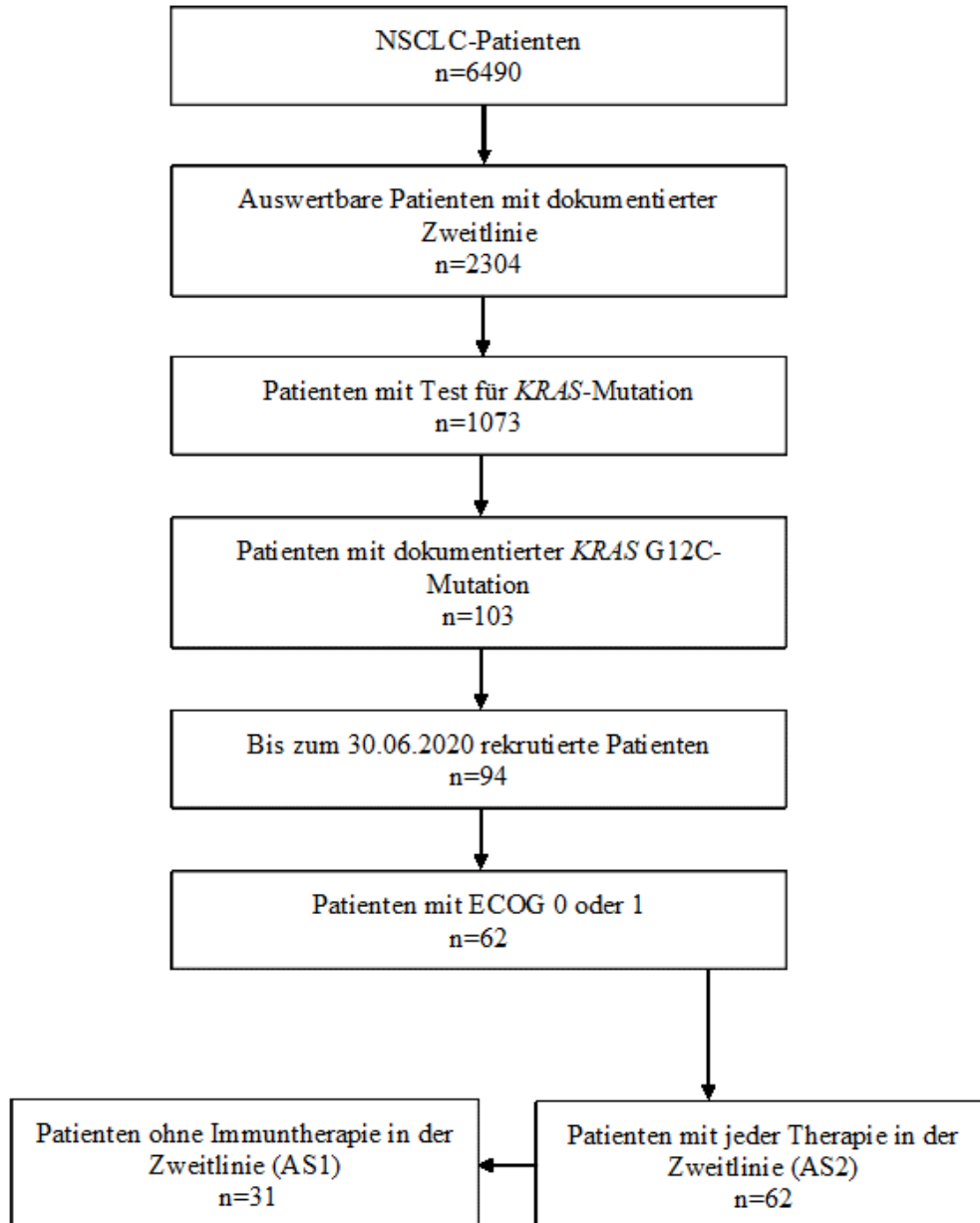
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontaktes, des Todes oder dem Ende der Studienperiode zensiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist als die Zeit zwischen dem Start einer bestimmten Therapielinie bis zum Tod aufgrund jeder Ursache definiert. Lebende Patienten werden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert. Das Gesamtüberleben wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet.</p> <p>PFS_{REG} ist als die Zeit zwischen dem Beginn einer bestimmten Therapielinie und der ersten dokumentierten Tumorprogression oder dem Tod aufgrund jeder Ursache definiert, was immer zuerst auftritt. Patienten ohne Progression oder Tod in der jeweiligen Therapielinie werden zum Beginn der nächsten Therapielinie oder zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert – was immer zuerst auftritt. Das PFS_{REG} reflektiert das PFS in der Real-World, wie es mit dem CRISP-Register erfasst wird. Das PFS_{REG} wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet.</p> <p>Die Zeit bis zur nächsten Therapielinie (TTNT) ist als die Zeit zwischen dem Start der jeweiligen Therapielinie und dem Start der Folgelinie definiert. Patienten ohne Startdatum einer Folgelinie oder Verstorbene werden zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Patientenkontaktes oder dem Todeszeitpunkt zensiert. Das TTNT wird mit dem Kaplan-Meier-Verfahren berechnet.</p>
	Ergebnisse	
15	Selektion der Studienpopulation	<p>Bis zum 30. Juni 2021 wurden 6490 Patienten eingeschlossen. Aus dieser Population wurden für die im Dossier präsentierte <i>KRAS</i> G12C-Analyse die Patienten mit mindestens einjähriger Beobachtungsdauer, <i>KRAS</i> G12C-Mutation, ECOG-Status 0 oder 1 und Zweitlinientherapie selektiert (N=62).</p> <p>2304 der 6490 Patienten hatten bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2021 eine Zweitlinientherapie erhalten, davon waren 1073 für <i>KRAS</i>-Mutationen getestet worden. 103 Zweitlinienpatienten hatten eine bestätigte <i>KRAS</i> G12C-Mutation und 94 dieser Patienten wurden vor dem 30.06.2020 (einjährige Beobachtungsdauer) rekrutiert. Von diesen Patienten hatten 62 einen ECOG-Performancestatus von 0 oder 1.</p> <p>Zusätzlich zu den Zweitlinien-Patienten mit bestätigter <i>KRAS</i> G12C-Mutation und einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (AS2: N=62) wurde eine Analysepopulation berücksichtigt, die Patienten umfasste, die keine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern als Zweitlinientherapie erhalten hatten (AS1: N=31).</p>
16	Deskriptive Ergebnisse	Siehe 4.3.2.3.3
17	Hauptergebnisse	Siehe 4.3.2.3.3
18	Weitere Ergebnisse	Siehe 4.3.2.3.3
	Diskussion	
19	Hauptergebnisse	Siehe 4.3.2.3.3
20	Interne Validität und Risiko von Verzerrungen	<p>PFS_{REG} kann aufgrund der durchgeführten Untersuchungen (CT oder andere bildgebende Verfahren) und der Kriterien für die Beurteilung von Progressionen (Erfassung gemäß RECIST ja / nein) variieren.</p> <p><u>Informations-Bias</u>: Ein weiterer Punkt sind unterschiedliche Informationen aufgrund differenter Dokumentation klinischer Daten in den beteiligten Zentren.</p> <p><u>Selektions-Bias</u>: Die Patienten des CRISP-Registers können sich von der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		allgemeinen deutschen Population der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC unterscheiden. In das Register werden nur Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zum Start der palliativen ersten systemischen Therapielinie eingeschlossen. Deshalb repräsentiert das Register nur Patienten, die eine systemische Therapie erhalten. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass CRISP Einblicke in die Behandlung nicht selektierter NSCLC-Patienten in der deutschen klinischen Praxis bietet.
21	Stärken und Schwächen	<p><u>Stärken:</u> Das nicht-interventionelle Design des CRISP-Registers ist eine Stärke und gleichzeitig eine Limitation der Studie. Die Sammlung von Real-World-Daten stellt eine Stärke dar, da die Patienten nicht auf der Basis strikter Kriterien und Testraten aus der Routinebehandlung selektiert wurden. Zusätzlich bietet das Register eine prospektive Datensammlung von Krankenhäusern und niedergelassenen Onkologen aus ganz Deutschland und rekrutierte damit eine große repräsentative Studienkohorte von NSCLC-Patienten.</p> <p><u>Limitationen:</u> Das Register ermöglicht keine kausalen Schlussfolgerungen zu Differenzen zwischen den Subgruppen. Daten zu molekularen Veränderungen liegen nicht für die gesamte Kohorte vor (fehlende <i>KRAS</i>-Tests). Außerdem fehlen Vorgaben zu den Zeitpunkten, der Frequenz und den Kriterien der Tumorbeurteilung. Das limitiert die Aussagekraft der Endpunkte PFS_{REG} und Ansprechen.</p>
22	Interpretation	Die Ergebnisse demonstrieren den Krankheitsverlauf von Patienten mit NSCLC und <i>KRAS</i> G12C-Mutationen und bestätigen die ungünstige Prognose dieser Population.
23	Übertragbarkeit	Bei dem CRISP-Register handelt es sich um Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Die CRISP <i>KRAS</i> G12C Studie bildet den deutschen Versorgungskontext daher unmittelbar ab.
Schlussfolgerungen		
24	Fazit	<p>Die Analyseergebnisse des CRISP-Register zeigen die Charakteristika von deutschen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die Behandlungsmuster und den Verlauf der Erkrankung.</p> <p>Die speziellen <i>KRAS</i> G12C-Analyse auf der Basis des CRISP-Registers zeigt die Charakteristika von deutschen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, die Behandlungsmuster und den Verlauf der Erkrankung.</p>
Interessenkonflikte		
25	Finanzierung	<p>Das CRISP-Project wird durch Zuschüsse folgender Firmen unterstützt: AstraZeneca GmbH, Amgen Ltd, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Celgene GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG und Takeda Pharma Vertriebs GmbH & Co. KG.</p> <p>Die spezielle <i>KRAS</i> G12C-Analyse wurde von der AMGEN GmbH unterstützt.</p>
26	Rolle der Dateneigner	<p>CRISP ist ein Project der deutschen Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO, Projektnummer AIO-TRK-0315) und wird von der AIO-Studien-gGmbH in Zusammenarbeit mit iOMEDICO (Konzept, Projektmanagement, Analysen) unter medizinischer Anleitung eines Executive Steering Boards durchgeführt.</p> <p>Amgen war an der Durchführung der Datenanalysen nicht beteiligt. Die Analyse der Studie erfolgt durch die AIO-Studien-gGmbH mit Beiträgen von Amgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amgen erhält nur die aggregierten Ergebnisse.
27	Sonstige Interessenkonflikte	Nicht bekannt
a: nach STROSA 2016 Swart E et al. STandardisierte BerichtsROutine für SekundärdatenAnalysen. Gesundheitswesen 2016; 78 (Suppl. 1): e145–e160 / Verfügbar unter https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-108647.pdf , Zugriff: 31.12.2021		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

KRAS G12C-Patienten im deutschen CRISP-Register



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CodeBreak 100

Studie: _____ **CodeBreak 100** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CodeBreak 100 (Amgen 2021a)	A
Statistischer Analyseplan CodeBreak 100 (Amgen 2021d)	B
Studienbericht CodeBreak 100 (Amgen 2020)	C
Zusatzanalysen CodeBreak 100 (Amgen 2021b; Amgen 2021c)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Die Studie wurde einarmig und ohne Kontrollgruppe durchgeführt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Nicht zutreffend, da nur eine Behandlungsgruppe

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Nicht zutreffend, da nur eine Behandlungsgruppe

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie CodeBreak 100 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Sotorasib als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien auf Studienebene grundsätzlich nicht bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____ Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie CodeBreak 100 als niedrig zu bewerten ist.

Endpunkt: ___ Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Um einer möglichen Verzerrung durch das Studiendesign entgegenzuwirken, wurde der Endpunkt PFS durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte

Kriterien (RECIST-Kriterien), sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS für die Studie CodeBreak 100 als niedrig zu bewerten ist.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Um einer möglichen Verzerrung durch das Studiendesign entgegenzuwirken, wurde der Endpunkt Ansprechen durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST-Kriterien). Der Endpunkt Ansprechen zeigt daher nur ein niedriges Verzerrungspotential.

Endpunkt: __Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei Endpunkten wie der Symptomatik, die auf der Selbsteinschätzung des Patienten beruht, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch zu bewerten ist.

Endpunkt: __ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei Endpunkten wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die auf einer Selbsteinschätzung des Patienten beruht, kann die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, sodass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch zu bewerten ist.

Endpunkt: _____ Sicherheit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie war einarmig und wurde offen durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Sicherheit als niedrig bewertet.

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRISP

Studie: _____ CRISP _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CRISP Special analysis: KRAS G12C patients (AIO 2021)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Die Studie war eine Registerstudie und wurde ohne Kontrollgruppe durchgeführt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Nicht zutreffend, da nur eine Behandlungsgruppe

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Nicht zutreffend, da nur eine Behandlungsgruppe

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie wurde offen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie wurde offen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Bei der vorgelegten Studie CRISP KRAS G12C, die auf dem prospektiven deutschen CRISP-Register aufsetzt, handelt es sich um die beste verfügbare Evidenz, um Sotorasib mit der ZVT zu vergleichen.

Das Verzerrungspotenzial wird für retrospektive Studien auf Studienebene grundsätzlich nicht bewertet

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____ Gesamtüberleben (OS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie wurde offen durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung. Weiterhin wurden

keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie CRISP als niedrig zu bewerten ist.

Endpunkt: ____ **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Studie war eine Registerstudie und wurde offen durchgeführt

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Für die Studie CRISP KRAS G12C wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS aufgrund der retrospektiven Studiendurchführung sowie der fehlenden Beurteilung durch ein unabhängiges Komitee als hoch angesehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Analysen

Die zusätzlichen Analysen zum Datenschnitt 01.09.2020 der Studie CodeBreak 100 sowie Analysen zum Datenschnitt 01.12.2020 sind im separaten Dokument 2022-02-14_Modul4A_Sotorasib_Anhang4-G dargestellt.