



IQWiG-Berichte – Nr. 1359

**Sotorasib
(NSCLC) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-28
Version: 1.0
Stand: 12.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotorasib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-28

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M.

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlföhner

Schlagwörter

Sotorasib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Sotorasib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	26
3.2.1 Behandlungsdauer	27
3.2.2 Verbrauch	28
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	29
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6 Versorgungsanteile	31
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	32
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	32
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5	Literatur	42
Anhang A	Suchstrategien.....	47
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib.....	3
Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib.....	10
Tabelle 5: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 6: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
AUC	Area under the Curve
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1/ PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1/ Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotorasib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotorasib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) G12C-Mutation (gemäß G-BA KRAS p.G12C-Mutation), bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{e, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie^j 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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 1 % der Tumorzellen)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 2 und 3, ohne eine Auswahl zu treffen. Abweichend von der Festlegung des G-BA erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 um die Therapieoption Docetaxel. Die Abweichung des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU für Fragestellung 1 keine Evidenz für Sotorasib im Vergleich mit Docetaxel vorlegt.

Die Fragestellungen 1 bis 3 bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht separat. Stattdessen gibt er bereits bei der Formulierung der Fragestellung an, auf eine Aufteilung in die 3 Teilpopulationen des G-BA auf Basis der Vortherapien zu verzichten. Dies begründet er damit, dass die verfügbare Patientenpopulation aus seiner Zulassungsstudie auf Interventionsseite zu > 80 % der Fragestellung 3 zuzuordnen sei. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht er Daten aus einem Register heran, nimmt dabei ebenfalls keine Unterteilung in Teilpopulationen vor und begründet dies mit einer geringen Patientenzahl. Zu welcher Fragestellung er die Patientenpopulation aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnet, gibt er dabei nicht an. Obwohl auf Interventionsseite zum weitaus überwiegenden Teil Daten für Fragestellung 3 vorliegen und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

unklar bleibt, welcher Fragestellung der pU die Patientenpopulation zuordnet, leitet er auf Basis dieser Daten den Zusatznutzen abschließend für die gesamte Zielpopulation ab.

Die Begründung für die Abweichung von den 3 Fragestellungen des G-BA ist nicht stichhaltig und das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auftragsgemäß getrennt für die 3 festgelegten Fragestellungen des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools für die 3 Fragestellungen keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Da der pU keine Daten für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt Ergebnisse einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite vor. Darüber hinaus führt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch und nutzt dafür diese nicht kontrollierte Studie auf Interventionsseite sowie Ergebnisse einer Registerstudie aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Auf Interventionsseite schließt der pU die nicht kontrollierte Studie CodeBreak 100 für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ein und zieht dafür die Ergebnisse zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C Mutation heran, die nach einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und / oder einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie eine Krankheitsprogression aufwiesen. Von den 126 Patientinnen und Patienten entsprechen 102 (81 %) der vom G-BA festgelegten Patientenpopulation für Fragestellung 3. Die Behandlung mit Sotorasib entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates. Weitere Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und karzinom-spezifische Symptome. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU für seinen angestrebten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien die Registerstudie CRISP KRAS G12C

basierend auf dem Patientenregister Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) heran. In die Registerstudie CRISP KRAS G12C wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die eine KRAS G12C Mutation aufwiesen und mit einer Zweitlinientherapie behandelt wurden. Welcher Fragestellung diese Patientenpopulation zuzuordnen ist, gibt der pU nicht an. Der pU stellt für den deskriptiven Vergleich mit der Studie CodeBreak 100 Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben dar.

Vom pU vorgelegte Evidenz für Nutzenbewertung nicht geeignet

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite nicht gewährleistet

Der finale Studienpool des pU besteht auf Vergleichsseite einzig aus der oben beschriebenen Registerstudie CRISP KRAS G12C. Der pU nennt keine Gründe, warum im vorgelegten Dossier für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten aus dem CRISP-Register herangezogen wurden, obwohl weitere potenziell relevante Patientenregister existieren, in die Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationen (einschließlich KRAS G12C Mutation) eingeschlossen wurden. So benennt der pU im Beratungsgespräch mit dem G-BA (09.04.2021) selbst bereits die Flatiron-Health-Datenbank als mögliche weitere Datenquelle. Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank legt der pU auch für das Bewertungsverfahren zu Sotorasib durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vor. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit unvollständig.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Es handelt sich bei den vorgelegten Auswertungen um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Dabei liegen nur Auswertungen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich ist. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Keine Bearbeitung der 3 Fragestellungen des G-BA

Der pU verzichtet auf beiden Seiten des Vergleichs auf eine Unterteilung in die 3 Patientenpopulationen des G-BA. Es ist insgesamt unklar, welche Fragestellung der pU mit seinem deskriptiven Vergleich adressiert. Die Patientenpopulation aus der Registerstudie CRISP KRAS G12C bildet auf Basis der verabreichten Vortherapien eine alle 3 Fragestellungen des G-BA umfassende Patientenpopulation ab. Diese Patientenpopulation ist – unabhängig von der generellen Nichteignung des hier vorgelegten Vergleichs – als Kontrollgruppe für die Studie CodeBreak 100 ungeeignet, da > 80 % der eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten in der Studie CodeBreak 100 der Fragestellung 3 des G-BA zuzuordnen sind. Dass der pU auf Basis dieser Datenkonstellation den Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableitet, ist insgesamt weder nachvollziehbar noch sachgerecht.

Fazit

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Zum einen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nicht geeignet, da es sich um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien handelt und dabei keine ausreichend großen Effekte vorliegen. Zum anderen ist die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus sind die Daten aus der Studie CodeBreak 100 inhaltlich unvollständig aufbereitet, da nicht alle Datenschnitte dargestellt wurden. Zudem nimmt der pU keine Bearbeitung anhand der 3 vom G-BA festgesetzten Fragestellungen vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insgesamt nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib.

Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{e, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie ^j 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	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) G12C-Mutation (gemäß G-BA KRAS p.G12C-Mutation), bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{e, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie^j 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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sotorasib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression \geq 1 % der Tumorzellen)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 2 und 3, ohne eine Auswahl zu treffen. Abweichend von der Festlegung des G-BA erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 um die Therapieoption Docetaxel. Die Abweichung des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU für Fragestellung 1 keine Evidenz für Sotorasib im Vergleich mit Docetaxel vorlegt.

Die Fragestellungen 1 bis 3 bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht separat. Stattdessen gibt er bereits bei der Formulierung der Fragestellung an, auf eine Aufteilung in die 3 Teilpopulationen des G-BA auf Basis der Vortherapien zu verzichten. Dies begründet er damit, dass die verfügbare Patientenpopulation aus seiner Zulassungsstudie (siehe Abschnitt 2.3) auf Interventionsseite zu > 80 % der Fragestellung 3 zuzuordnen sei. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht er Daten aus einem Register (siehe Abschnitt 2.3) heran, nimmt dabei ebenfalls keine Unterteilung in Teilpopulationen vor und begründet dies mit einer geringen Patientenzahl. Zu welcher Fragestellung er die Patientenpopulation aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnet, gibt er dabei nicht an. Obwohl auf Interventionsseite zum weitaus überwiegenden Teil nur Daten für Fragestellung 3 vorliegen

und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar bleibt, welcher Fragestellung der pU die Patientenpopulation zuordnet, leitet er auf Basis dieser Daten den Zusatznutzen abschließend für die gesamte Zielpopulation ab.

Die Begründung für die Abweichung von den 3 Fragestellungen des G-BA ist nicht stichhaltig und das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auftragsgemäß getrennt für die 3 festgelegten Fragestellungen des G-BA. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens des pU erfolgt in Abschnitt 2.3.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sotorasib (Stand zum 15.11.2021)
- bibliografische Recherchen zu Sotorasib (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotorasib (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Sotorasib (letzte Suche am 15.11.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.11.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotorasib (letzte Suche am 04.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A
- orientierende Recherche dazu, ob weitere relevante Datenquellen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie existieren

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung des Studienpools für die 3 Fragestellungen keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Für die potenziell relevante laufende RCT CodeBreak 200 [3], in die vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation eingeschlossen werden, liegen noch keine Ergebnisse vor.

Da der pU keine Daten für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt Ergebnisse einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite vor. Darüber hinaus führt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch und nutzt dafür diese nicht kontrollierte Studie auf Interventionsseite sowie Ergebnisse einer Registerstudie aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU zu Sotorasib wurde keine zusätzliche, potenziell relevante Studie identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht systematisch überprüft, jedoch ergab eine orientierende Recherche, dass weitere relevante Datenquellen existieren (zur Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite siehe unten).

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Auf Interventionsseite schließt der pU die nicht kontrollierte Studie CodeBreak 100 für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ein und zieht dafür die Ergebnisse zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C Mutation heran [4-7]. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU für seinen angestrebten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien die Registerstudie CRISP KRAS G12C heran [8-11].

Studie CodeBreak 100

Bei der noch laufenden Studie CodeBreak 100 handelt es sich um eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phasen I und II zur Untersuchung von Sotorasib. In Phase I der Studie wurde u. a. die empfohlene Sotorasib-Dosierung für die Phase II ermittelt. In der Phase II der Studie wurde eine Behandlung mit Sotorasib als Monotherapie untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (u. a. NSCLC, Kolorektalkarzinom) mit molekular diagnostizierter KRAS G12C-Mutation eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pU ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in der Phase II der Studie CodeBreak 100. Es ist unklar, ob zulassungskonform behandelte Patientinnen und Patienten der Phase I für die Analyse relevant gewesen wären. Im Folgenden wird die Phase II der Studie CodeBreak 100 beschrieben. Die Phase I sowie die weiteren Tumorentitäten werden nicht weiter betrachtet.

Um sich für die Phase II der Studie zu qualifizieren, mussten Patientinnen und Patienten mit NSCLC und KRAS G12C-Mutation nach einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und / oder einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie sowie einer zielgerichteten Therapie onkogener Treibermutationen wie EGFR-, ALK- oder ROS1-Mutation (sofern diese Therapien indiziert waren) eine Krankheitsprogression aufweisen. Für den Einschluss in Phase II der Studie sollten Patientinnen und Patienten außerdem nicht mehr als 3 vorangegangene Therapielinien erhalten haben und einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen.

Die Behandlung mit Sotorasib entsprach den Vorgaben der Fachinformation [12]. Die Behandlung mit Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors(RECIST)-Kriterien Version 1.1 oder einer Krankheitsprogression ohne Erfüllung der RECIST-Kriterien begleitet von einer Verschlechterung der Symptome oder des Allgemeinzustandes der Patientinnen und Patienten fortgesetzt. Unter bestimmten Bedingungen konnte eine Therapie auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Andere Gründe, darunter Wunsch der Patientin oder des Patienten, unerwünschte Ereignisse, Notwendigkeit einer alternativen Therapie, konnten ebenfalls zur Beendigung der Behandlung führen.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrates. Weitere Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und karzinom-spezifische Symptome. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie CodeBreak 100 liegen laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 01.09.2020 (präspezifizierte primäre Analyse)
- 2. Datenschnitt: 01.12.2020 (angeforderter Datenschnitt der US-amerikanischen Zulassungsbehörde)

Aus der Publikation von Skoulidis [4] sowie dem European Public Assessment Report [13] ergibt sich, dass weitere, aktuellere Datenschnitte vorliegen (15.03.2021 und 20.06.2021). Diese Datenschnitte stellt der pU in seinem Dossier nicht dar. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Datenschnitte präspezifiziert waren. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da die Dossievorlage des G-BA eine vollständige Nennung aller durchgeführten Datenschnitte vorsieht.

Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse des 1. Datenschnitts (126 Patientinnen und Patienten) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts legt er ergänzend für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Ansprechen vor. Von den 126 Patientinnen und Patienten entsprechen 102 (81 %) der vom G-BA festgelegten Patientenpopulation für Fragestellung 3.

Registerstudie CRISP KRAS G12C

Die Registerstudie CRISP KRAS G12C basiert auf dem laufenden, offenen, nicht interventionellen, prospektiven, klinischen Patientenregister Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) mit über 150 ausschließlich deutschen Zentren. Das Register umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten überwiegend mit einer pathologischen Diagnose des NSCLC in Stadium IV oder Stadium IIIB (falls keine kurative Chirurgie oder Radiochemotherapie möglich ist) aber auch andere Stadien des NSCLC sowie Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Eine Aufnahme der Patientinnen und Patienten in das Register muss bis spätestens 4 Wochen nach Beginn der Erstlinientherapie stattfinden. Der Einschluss in das Register erfolgt seit Dezember 2015. Als Endpunkte werden u. a. das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Ansprechen sowie patientenberichtete Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Depression sowie physisches und psychisches Wohlbefinden untersucht.

In die Registerstudie CRISP KRAS G12C wurden nach Angabe des pU in Modul 4 A Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die zum Datenschnitt vom 30.06.2021 (N = 6490) bereits seit mindestens 1 Jahr beobachtet wurden, eine KRAS G12C Mutation und einen ECOG-PS 0 oder 1 aufwiesen und mit einer Zweitlinientherapie behandelt wurden (N = 62). Es ist unklar, warum der pU eine Beobachtungsdauer von 1 Jahr voraussetzt. Darüber hinaus beschreibt der pU nicht, ob die individuelle Beobachtung der Patientinnen und Patienten – analog zur Studie CodeBreak 100 – mit Therapiebeginn der zweckmäßigen Vergleichstherapie startet. Welcher Fragestellung diese Patientenpopulation zuzuordnen ist, gibt der pU nicht an. Der pU stellt für den deskriptiven Vergleich mit der Studie CodeBreak 100 in Modul 4 A Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben dar.

Vom pU vorgelegte Evidenz für Nutzenbewertung nicht geeignet

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite nicht gewährleistet

Der finale Studienpool des pU besteht auf Vergleichsseite einzig aus der oben beschriebenen Registerstudie CRISP KRAS G12C. Allerdings benennt der pU im Beratungsgespräch mit dem G-BA (09.04.2021) [14] selbst bereits die Flatiron-Health-Datenbank als mögliche weitere Datenquelle [15,16]. Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank legt der pU auch für das Bewertungsverfahren zu Sotorasib durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vor [17,18]. Darüber hinaus ergab eine orientierende Recherche, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet weitere potenziell relevante Patientenregister existieren, in die Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationen (einschließlich KRAS G12C Mutation) eingeschlossen wurden (z. B. Netzwerk Genomische Medizin [19,20]). Der pU nennt keine Gründe, warum im vorgelegten Modul 4 A des Dossiers für einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich Daten aus dem CRISP-Register herangezogen wurden. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit unvollständig.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Unabhängig von der Unvollständigkeit des Studienpools, handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Auswertungen um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Dabei liegen nur Auswertungen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich ist. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Keine Bearbeitung der 3 Fragestellungen des G-BA

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, verzichtet der pU auf eine Unterteilung in die 3 Patientenpopulationen des G-BA, da > 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf Interventionsseite der Fragestellung 3 zuzuordnen seien (80 %-Regel). Des Weiteren gibt der pU an, dass er aufgrund der geringen Patientenzahl (N = 62) auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls von einer Auftrennung nach Teilpopulationen absieht. Die Ableitung des Zusatznutzen nimmt er unabhängig von den 3 Fragestellungen des G-BA für die gesamte Zielpopulation vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Es ist zwar nachvollziehbar, dass der pU unter Anwendung der 80 %-Regel die Patientenpopulation aus der Studie CodeBreak 100 auf Interventionsseite der Fragestellung 3 zuordnet. Jedoch macht der pU keine Angaben dazu, welcher Fragestellung er die Patientenpopulation aus der Registerstudie CRISP KRAS G12C aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnet. Somit ist insgesamt unklar, welche Fragestellung der pU mit seinem deskriptiven Vergleich adressiert. Auf Basis der verabreichten Vortherapien ergibt sich, dass nur 14 (23 %) der Patientinnen und Patienten in der Registerstudie CRISP KRAS G12C eine Vortherapie gemäß der Patientenpopulation der Fragestellung 3 des G-BA erhalten haben und sich die restlichen Patientinnen und Patienten auf die Patientenpopulationen gemäß Fragestellung 1 bzw. 2 verteilen. Somit lässt sich diese Patientenpopulation, abweichend zur Interventionsseite, nicht der Fragestellung 3 zuordnen. Die Patientenpopulation aus der Registerstudie CRISP KRAS G12C ist daher – unabhängig von der generellen Nichteignung des hier vorgelegten Vergleichs – als Kontrollgruppe für die Studie CodeBreak 100 ungeeignet, da sie eine abweichende, alle 3 Fragestellungen des G-BA umfassende, Patientenpopulation abbildet. Dass der pU auf Basis dieser Datenkonstellation den Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ableitet, ist insgesamt weder nachvollziehbar noch sachgerecht.

Fazit

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Zum einen sind die vom pU vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung nicht geeignet, da es sich um einen deskriptiven Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien handelt und dabei keine ausreichend großen Effekte vorliegen. Zum anderen ist die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen

Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus sind die Daten aus der Studie CodeBreak 100 inhaltlich unvollständig aufbereitet, da nicht alle Datenschnitte dargestellt wurden. Zudem nimmt der pU keine Bearbeitung anhand der 3 vom G-BA festgesetzten Fragestellungen vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insgesamt nicht geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotorasib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{e, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie ^j 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	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sotorasib [12]. Demnach wird Sotorasib angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [21].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der angepassten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA in:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2) und
- Patientinnen und 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).

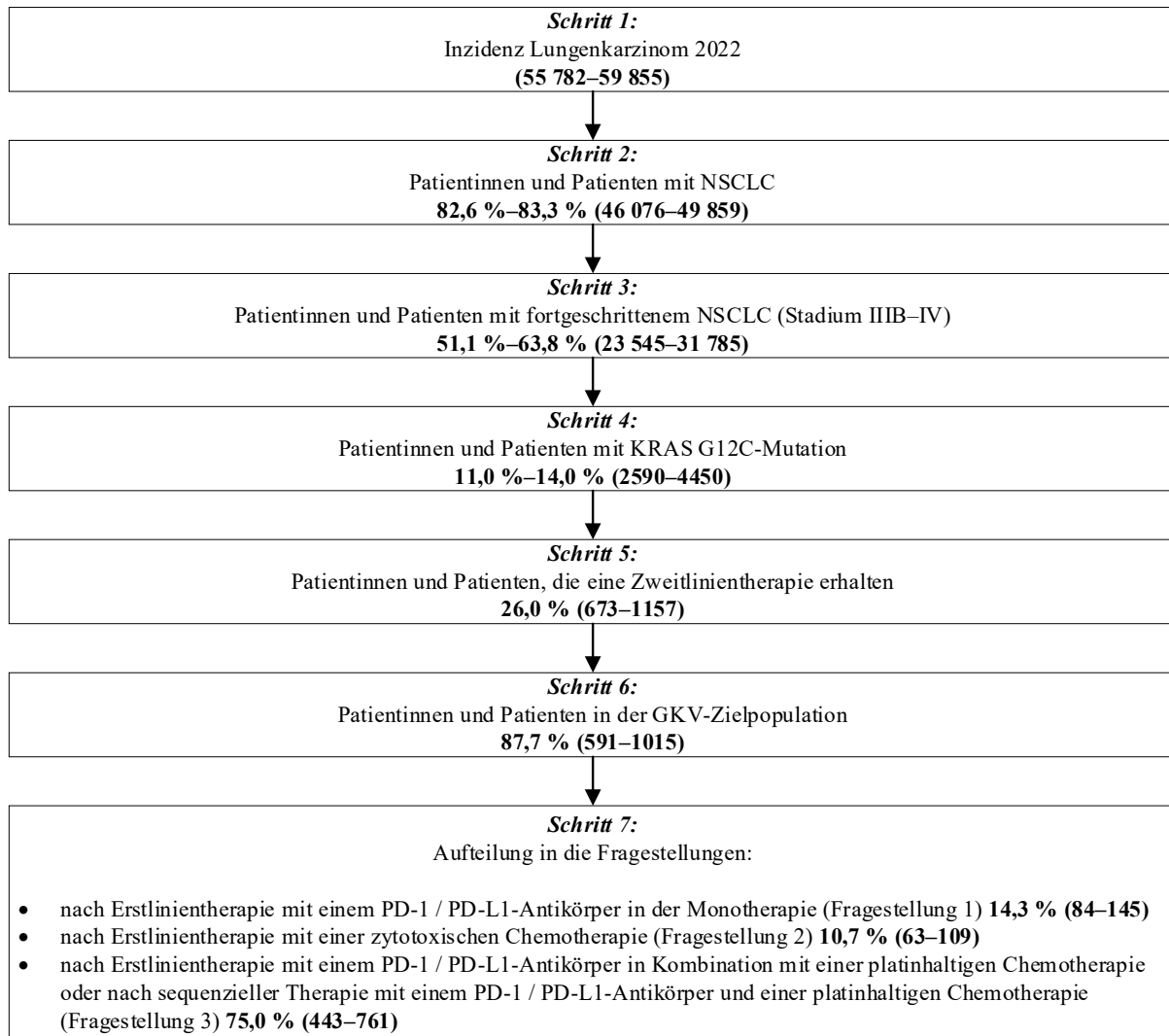
In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, da es für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation bisher keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen gibt. Er führt aus, dass eine gezielte Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation das Potenzial habe, das Gesamtüberleben gegenüber der Standardbehandlung bedeutsam zu verlängern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert:



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 über 2 Wege:

Für diese Schätzung zieht der pU einerseits Angaben zur Verteilung der Bevölkerung ab einem Alter von 50 Jahren nach ihrem Raucherverhalten heran, die auf den Mikrozensusdaten der Jahre 2009, 2013 und 2017 basieren [22]. Unter der Annahme, dass sich die Anzahl der Raucherinnen und Raucher nach 2017 weiter so entwickelt wie in der Vergangenheit, geht der pU von einer Verringerung der Inzidenz von 0,4 % pro Jahr aus.

Zum anderen verweist der pU auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [23]. Anhand der darin angegebenen Inzidenz für das Jahr 2018 und der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 legt er einen durchschnittlichen Anstieg der Inzidenz von 1,0 % pro Jahr zugrunde.

Beide Veränderungsdaten überträgt der pU auf die Anzahl der im Jahr 2017 neu erkrankten Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 20 Jahren mit Lungenkarzinom (n = 56 829), klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), die er einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [24] entnimmt. Auf diese Weise prognostiziert er eine Spanne von 55 782 bis 59 855 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 82,6 % bis 83,3 % an. Die Untergrenze basiert auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zu ca. 218 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2018 und verfügbaren Angaben zur Histologie [25]. Für die Obergrenze verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu ca. 17 200 Fällen mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 2010 bis 2018 [26]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 46 076 bis 49 859 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB, IIIC und IV verweist der pU erneut auf die Auswertung der ADT [25] sowie auf den Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [23].

Da in den Auswertungen keine Untergliederung des Stadiums III vorgenommen wurde, verweist der pU zudem auf den „Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) [27]. In diesem sind Angaben zu ca. 22 700 neu diagnostizierten Fällen aus 60 Lungenkrebszentren für das Jahr 2019 enthalten. Dieser Publikation entnimmt der pU, dass sich die Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom in Stadium III etwa zur Hälfte auf das Stadium IIIA und zur anderen Hälfte auf die Stadien IIIB / IIIC verteilen.

Unter dieser Annahme berechnet er auf Basis der ADT-Auswertung [25] anhand von ca. 86 100 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom einen Anteilswert von 51,1 % für die Stadien IIIB bis IV. Anhand des Berichts des RKI [23] für Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom und vorliegender Stadieneinteilung gemäß UICC der Diagnosejahre 2017 und 2018 veranschlagt der pU einen Anteilswert von 63,8 % für die Stadien IIIB bis IV. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von insgesamt 23 545 bis 31 785 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit KRAS G12C-Mutation

Der pU setzt für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine Anteilsspanne von 11,0 % bis 14,0 % für das Vorliegen einer KRAS G12C-Mutation an. Hierfür verweist der pU auf verschiedene Quellen [20,28-31].

- Der Auswertung einer US-amerikanischen Datenbank von Aggarwal et al. zu 7069 Patientinnen und Patienten, die zwischen Januar 2011 und März 2019 mit fortgeschrittenem NSCLC diagnostiziert wurden, lässt sich ein Anteilswert in Höhe von 10,5 % mit KRAS G12C-Mutation entnehmen [28].
- 2 Publikationen liefern Auswertungen zum deutschen CRISP-Register, in dem zwischen Dezember 2015 und Juni 2019 insgesamt 4032 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erfasst wurden [30,31]. Abhängig von den spezifischen Ausschlusskriterien lassen sich den einzelnen Analysen für das Vorliegen einer KRAS G12C-Mutation Anteilswerte von 11,2 % [31] bzw. 11,9 % [30] bezogen auf jeweils 1434 Patientinnen und Patienten, die auf eine KRAS-Mutation getestet wurden, entnehmen.
- In der Übersichtsarbeit von Burns et al. [29] wird für das Vorkommen von KRAS G12C-Mutationen bei westlichen Populationen mit NSCLC – unter anderem mit Verweis auf eine deutsche Studie von Scheffler et al. [20], die ebenfalls vom pU als Quelle benannt wird – eine Anteilsspanne von 12 % bis 14 % ausgewiesen.

Der pU wendet eine Spanne von 11,0 % bis 14,0 % auf das Ergebnis aus Schritt 3 an und berechnet somit eine Anzahl von 2590 bis 4450 Patientinnen und Patienten mit KRAS G12C-Mutation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Auf Grundlage der Auswertung des CRISP-Registers von Sebastian et al. [31] von 160 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation, setzt der pU einen Anteil von 26,0 % für diejenigen an, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 673 bis 1157 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [32,33] ermittelt der pU eine Anzahl von 591 bis 1015 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 7: Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in die einzelnen Teilpopulationen je Fragestellung verweist der pU auf eine weitere Quelle [34], bei der es sich um eine zusätzliche spezifische Auswertung der Patientenpopulation aus Sebastian et al. [31] mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation aus den Jahren 2016 bis 2019 handelt. Von 28 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 erhielten demnach als Erstlinientherapie

- 14,3% einen PD-1 / PD-L1-Inhibitor als Monotherapie,
- 10,7 % eine zytotoxische Chemotherapie und
- 75,0 % einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

Dementsprechend berechnet der pU eine Anzahl von

- 84 bis 145 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1,
- 63 bis 109 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 und
- 443 bis 761 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 3.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da insbesondere Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in einem früheren Stadium und einer progredienten Erkrankung im Betrachtungsjahr unberücksichtigt bleiben. Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Sotorasib infrage kommt (z. B. nach vorangegangener sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie), vernachlässigt. Im Folgenden werden die wesentlichen kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [23] lässt sich für das Jahr 2022 eine Prognose in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten entnehmen, die neu am Lungenkarzinom erkranken (alle Altersgruppen). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Inzidenz eher im Bereich der vom pU geschätzten Obergrenze (59 855 Patientinnen und Patienten) zu erwarten ist.

Zu den Schritten 1 und 3: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium

Durch das Vorgehen des pU werden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die in einem fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostiziert werden. Es ist zu beachten, dass dadurch Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progrediert. Ebenso vernachlässigt werden dadurch Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im Betrachtungsjahr eine Therapie mit Sotorasib infrage kommt. Dies führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Die angesetzten Anteilswerte für das fortgeschrittene NSCLC beziehen sich in den zugrunde liegenden Quellen [23,25] jeweils auf alle Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, unabhängig von dem histologischen Befund. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung führen, da das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [35,36].

Im Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [23] wird zudem angegeben, dass für 32 % der Fälle (ohne Death Certificate Only-Fälle) kein UICC-Stadium zugeordnet werden konnte. Beim Vorgehen des pU wird implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung der Fälle ohne bekanntes UICC-Stadium genauso verhält wie die Verteilung der bekannten Fälle, woraus aufgrund des hohen Anteils mit unbekanntem Stadium eine Unsicherheit hinsichtlich des abgeleiteten Anteils resultiert.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Der pU grenzt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Gemäß Fachinformation [12] ist jedoch eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten erforderlich, bei denen nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. Hinsichtlich der herangezogenen Auswertung [31] sind daher folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Die Anteilsberechnung erfolgt anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie begonnen haben. Wie auch von den Autorinnen und Autoren angemerkt, hatten viele Patientinnen und Patienten die Erstlinientherapie zum Analysezeitpunkt noch nicht abgeschlossen: So kann von den 160 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation – neben den vom pU berücksichtigten Patientinnen und Patienten (26,0 %) – z. B. potenziell für weitere 62 Patientinnen und Patienten (entspricht weiteren 38,75 %) eine Zweitlinientherapie infrage kommen: Diese Patientinnen und Patienten befinden sich entweder noch in der Erstlinientherapie oder sie haben die Erstlinientherapie abgeschlossen, aber (noch) keine Folgetherapie begonnen.

- Zudem bezieht sich die Auswertung ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie begonnen haben, weshalb die Anwendung des abgeleiteten Anteilswerts auf alle Patientinnen und Patienten (inklusive solcher, die keine systemische Erstlinientherapie beginnen) mit Unsicherheit behaftet ist.
- Der Publikation lässt sich darüber hinaus nicht entnehmen, ob bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen, zuvor eine Progression festgestellt wurde oder ob der Therapiewechsel aus anderen Gründen stattgefunden hat.
- Zu Schritt 7: Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen

Bei der Aufteilung der Zielpopulation in die einzelnen Fragestellungen zieht der pU eine Auswertung heran, in der lediglich Patientinnen und Patienten hinsichtlich der angewendeten Wirkstoffgruppen in der Erstlinie betrachtet wurden. Somit werden Patientinnen und Patienten mit einer sequenziellen Therapie (Teilpopulation der Fragestellung 3) nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus ist bei der Auswertung die kleine Grundgesamtheit von 28 Patientinnen und Patienten zu beachten, die zusätzlich zu Unsicherheiten bei der Aufteilung der Zielpopulation führt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Anhand der in Schritt 1 beschriebenen Vorgehensweisen prognostiziert der pU eine Spanne von 54 754 bis 63 043 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in der Altersgruppe ab 20 Jahren für das Jahr 2027.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1):
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend

- plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
 - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)
 - Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2):
 - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
 - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
 - Nivolumab oder
 - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren, PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen) oder
 - Atezolizumab oder
 - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
 - Patientinnen und 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):
 - 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

Der pU liefert in Modul 3A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Zusätzlich liefert der pU Angaben zu den Kosten von Docetaxel als Monotherapie für Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1). Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert, da Docetaxel als Monotherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [12,37-50].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wird für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [51]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin aus.

Da in den Fachinformationen [12,37-50] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [51] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Atezolizumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der aktualisierten Fachinformation (Stand: Februar 2022) [50] neben dem vom pU angegebenen Behandlungsschema (1200 mg alle 3 Wochen; 17,4 Behandlungstage pro Jahr) Atezolizumab abweichend sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen; 26,1 Behandlungstage pro Jahr) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen; 13 Behandlungstage pro Jahr) verabreicht werden kann.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [12,37-50].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Sotorasib, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene (Körpergröße: 1,72 m; Körpergewicht: 77,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [52] zugrunde.

Den Fachinformationen lässt sich für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin keine explizite Dosierungsempfehlung entnehmen. Für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU die laut Fachinformation typische Dosierung für Cisplatin von 80 mg/m² KOF im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung von kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen an [38].

Der pU setzt für seine Berechnung für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [51] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml * min pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [37] für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung für Carboplatin empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sotorasib geben korrekt dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2021 wieder.

Für Cisplatin und Gemcitabin verwendet der pU zur Erreichung der Zieldosis jeweils Präparate verschiedener Hersteller.

Für Gemcitabin lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen zwar eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung ist.

Für Docetaxel lässt sich eine wirtschaftlichere Alternative nur mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen darstellen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib, Afatinib und Erlotinib – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Sotorasib veranschlagt der pU Kosten für den Nachweis der KRAS G12C-Mutation sowie Kosten für die Überwachung der Leberfunktion. Abweichend vom Vorgehen des pU sind keine Kosten für die Testung auf eine KRAS G12C-Mutation zu veranschlagen, da diese Kosten für sämtliche Patientinnen und Patienten mit der hier relevanten Indikation aber bisher unbekanntem Mutationsstatus anfallen und somit in dieser Hinsicht kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranschlagt der pU

- für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – Kosten für die Infusionstherapie,
- für die Therapieregime mit Pemetrexed bzw. Paclitaxel Kosten für die Begleitmedikation,
- für die Therapieregime mit Cisplatin Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol und
- für Vinorelbin als Monotherapie Kosten für eine Infusionslösung mit 250 ml Natriumchlorid (0,9 %).

Der pU setzt für die Infusionskosten die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten), 01510 (Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als

2 Stunden) bzw. 01512 (Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [53]. Insgesamt ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen. Für Docetaxel kann zudem aufgrund der 1-stündigen Infusionsdauer gemäß Fachinformation [40] auch eine abweichende GOP zu höheren Kosten angesetzt werden.

Die Kosten für die Begleitmedikation von Pemetrexed sowie die Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese für Cisplatin sind plausibel. Für die Begleitmedikation von Paclitaxel berücksichtigt der pU Herstellerrabatte für die Präparate für Dexamethason und Cimetidin, die jedoch nicht zu veranschlagen sind, da es sich zwar um festbetragsgebundene Wirkstoffe handelt, für die herangezogenen Präparate jedoch jeweils ein Solitärstatus besteht.

Für Vinorelbin ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU die Kosten für eine Infusion mit einer Natriumchloridlösung lediglich an 17,4 Tagen pro Jahr ansetzt. Gemäß Fachinformation [48] sollte eine entsprechende Infusion im Anschluss an jede Gabe erfolgen (entspricht für die Monotherapie 52,1 Infusionen pro Jahr)

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Sotorasib, Afatinib und Erlotinib – fallen gemäß Fachinformationen [37,38,40,42,44-50,54] weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Sotorasib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 121 052,07 €, die sowohl Arzneimittelkosten als auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nicht zu veranschlagen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – beinhalten jeweils Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für Afatinib und Erlotinib beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Arzneimittelkosten

Für Therapieregime mit Cisplatin liegen die Arzneimittelkosten trotz der abweichenden Kosten bei Verwendung von Präparaten mit Cisplatin desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) in einer plausiblen Größenordnung.

Für Gemcitabin ergeben sich bei Veranschlagung von Präparaten desselben Herstellers (siehe Abschnitt 3.2.3) keine abweichenden Arzneimittelkosten.

Für Atezolizumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für den von ihm gewählten Behandlungsmodus plausibel. Bei Veranschlagung der anderen Behandlungsmodi (siehe Abschnitt 3.2.1) ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe

Die Kosten für die Infusionstherapie weichen teilweise von den Angaben des pU ab.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Für Atezolizumab können je nach Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) auch geringere bzw. höhere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund verschiedener Aspekte zurzeit nicht möglich sei.

Laut pU kann eine Behandlung mit Sotorasib sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Er geht davon aus, dass aufgrund der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sotorasib wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) oder ▪ Carboplatin^d in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^e) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^g oder ▪ Pemetrexed^{c, g} oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie	patientenindividuelle Therapie ^j 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	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Sotorasib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

<p>a. Der G BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Sotorasib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner geht der G BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>e. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>j. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>
--

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, davon	591–1015	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt. Maßgeblich hierfür ist die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in einem früheren Stadium und einer progredienten Erkrankung im Betrachtungsjahr sowie von Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die eine Behandlung mit Sotorasib im Betrachtungsjahr infrage kommt.
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1)	84–145	
	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	63–109	
	Erwachsene 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)	443–761	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	121 016,60	35,47	0	121 052,07	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nicht zu veranschlagen sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1- Antikörper ^b als Monotherapie (Fragestellung 1)					Die angegebenen Arzneimittelkosten liegen trotz der abweichenden Kosten bei Verwendung von Präparaten mit Cisplatin desselben Herstellers in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die angegebenen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Vinorelbin		6939,13–7908,48	3102,24–3195,33	4228,20	14 269,57–15 332,01	
+ Gemcitabin		10 007,78–10 536,04	3102,24–3195,33	4228,20	17 338,22–17 959,57	
+ Docetaxel		23 188,46	2972,61–3065,70	2818,80	28 979,87–29 072,96	
+ Paclitaxel		19 695,93	3945,96–4039,05	2818,80	26 460,69–26 553,78	
+ Pemetrexed ^c	11 171,15	3099,12–3239,66	2818,80	17 089,07–17 229,61		

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1- Antikörper ^b als Monotherapie (Fragestellung 1)	12 778,74– 13 748,09	259,26	4228,20	17 266,20– 18 235,55	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfs-taxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Gemcitabin		16 111,70	259,26	4228,20	20 599,16	
+ Docetaxel		29 292,38	129,63	2818,80	32 240,81	
+ Paclitaxel		25 535,54	1102,98	2818,80	29 457,32	
+ Pemetrexed ^c		17 275,07	256,14– 303,59	2818,80	20 350,01– 20 397,46	
+ nab-Paclitaxel		47 150,17	388,89	5637,60	53 176,66	
Gemcitabin ^d		6995,82	290,55	3159,00	10 445,37	
Vinorelbin ^d		7061,89– 8513,14	422,08	4220,10	11 704,07– 13 155,32	
Docetaxel ^c	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	21 230,61	129,63	1409,40	22 769,64	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfs-taxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pemetrexed ^f		9213,30	256,14– 303,59	1409,40	10 878,84– 10 926,29	
Nivolumab		79 613,87	194,45	1853,10	81 661,42	
Pembrolizumab ^g		99 706,18	64,82– 129,63	617,70– 1235,40	100 388,70– 101 071,21	
Atezolizumab		67 766,91	129,63	1235,40	69 131,94	
Docetaxel + Nintedanib ^h		53 238,03	129,63	1409,40	54 777,06	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von	Erwachsene nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1- Antikörper ^b in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1- Antikörper ^b und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)					
Afatinib		30 932,06	0	0	30 932,06	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfsstaxe sind plausibel. Mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib fallen für alle Therapieregime weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pemetrexed		9213,30	256,14–303,59	1409,40	10 878,84–10 926,29	
Erlotinib		8699,17	0	0	8699,17	
Docetaxel		21 230,61	129,63	1409,40	22 769,64	
Docetaxel + Ramucirumab		78 064,58	129,63	2644,80	80 839,01	
Docetaxel + Nintedanib		53 238,03	129,63	1409,40	54 777,06	
Vinorelbin	7061,89–8513,14	422,08	4220,10	11 704,07–13 155,32		
<p>a. Angaben des pU bzw. eigene Aufsummierung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>b. 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.</p> <p>c. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>d. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Anforderung an die Diagnostik

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

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

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

Behandlung und Behandlungsdauer

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

Kontrazeption

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

Überwachungsmaßnahmen

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

Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib

Säurereduzierende Wirkstoffe

- *Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI (Omeprazol) oder einem H2-Rezeptorantagonisten (Famotidin) führte zu einer Verringerung der Sotorasib-Konzentration.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib führte bei Anwendung zu den Mahlzeiten (Mahlzeiten mit standardmäßiger Kalorienzahl und moderatem Fettanteil) zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 65 % und der AUC um 57 %. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Famotidin, die zehn Stunden vor und zwei Stunden nach einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib gegeben wurde, führte zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 38 %.*
- *Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 57 % und der AUC um 42 %.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von PPI und H2-Rezeptor-Antagonisten mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Sotorasib nicht bekannt sind. Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, sollte LUMYKRAS entweder vier Stunden vor oder zehn Stunden nach der Anwendung eines lokal wirksamen Antazidums eingenommen werden.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Itraconazol (ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp) erhöhte nicht die Exposition von Sotorasib in einem klinisch signifikanten Ausmaß. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung von LUMYKRAS empfohlen.*

Starke CYP3A4-Induktoren

- *Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Mehrfachdosen eines starken CYP3A4-Induktors (Rifampicin) führte zu einer Senkung der C_{max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 51 %. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-*

Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da sie die Exposition von Sotorasib verringern kann.

Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

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

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

- *In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Sotorasib möglicherweise CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren kann; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Wenn Sotorasib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine geeignete Überwachung empfohlen.*

CYP2D6-Substrate

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

BCRP-Substrate

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

Wirkung von Sotorasib auf P-gp-Substrate

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Amgen. Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200) [online]. 2021. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>.
4. Skoulidis F, Li BT, Dy GK et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med 2021; 384(25): 2371-2381. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
5. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med 2020; 383(13): 1207-1217. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>.
6. Amgen. A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100) [online]. 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883>.
7. Amgen. 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) [online]. 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11.
8. A. I. O. Studien gGmbH. Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP) [online]. 2021. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622581>.
9. A. I. O. Studien gGmbH. Special analysis: KRAS G12C patients with locally advanced or metastatic NSCLC in the German CRISP registry.
10. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.

11. AIO Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft. AIO Studienkurzprotokolle [online]. 2021 [Zugriff: 11.03.2022]. URL: https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/aktuell/Handbuch%20November%202021.pdf.
12. Amgen. LUMYKRAS 120 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. European Medicines Agency. Lumykras; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2021-B-022 [unveröffentlicht]. 2021.
15. Khozin S, Miksad RA, Adami J et al. Real-world progression, treatment, and survival outcomes during rapid adoption of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2019; 125(22): 4019-4032. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.32383>.
16. Singal G, Miller PG, Agarwala V et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database. *JAMA* 2019; 321(14): 1391-1399. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.3241>.
17. National Institute For Health And Care Excellence. Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780]; Single Technology Appraisal; Committee Papers [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/evidence/committee-papers-pdf-11014968349>.
18. National Institute For Health And Care Excellence. Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer; Final appraisal document [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/documents/final-appraisal-determination-document-2>.
19. Buttner R, Wolf J, Kron A et al. [The national Network Genomic Medicine (nNGM) : Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public healthcare system]. *Pathologe* 2019; 40(3): 276-280. <https://dx.doi.org/10.1007/s00292-019-0605-4>.
20. Scheffler M, Ihle MA, Hein R et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol* 2019; 14(4): 606-616. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.013>.
21. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.

22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Rauchverhalten [online]. 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=23390242&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=436&p_ansnr=64835584&p_version=3&D.000=1&D.002=2&D.003=2&D.469=1.
23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
25. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz [online]. 2020. URL: <https://www.adt-netzwerk.de/Startseite/?s=402>.
26. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC, ICD-10 C34: Kleinzell. BC [online]. 2021. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/>.
27. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Kennzahlenauswertung 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
28. Aggarwal S, Whipple S, Hsu H et al. 1339P Clinicopathological characteristics and treatment patterns observed in real-world care in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and KRAS G12C mutations in the Flatiron Health (FH)-Foundation Medicine (FMI) Clinico-Genomic Database (CGDB). Ann Oncol 2020; 31: S860. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1653>.
29. Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS et al. Targeting KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations. J Clin Oncol 2020; 38(35): 4208-4218. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00744>.
30. Griesinger F, Eberhardt WEE, Hoffknecht P et al. 1364P Treatment and outcome of a real-world cohort of patients with advanced, non-squamous NSCLC and KRAS mutations with a special focus on KRAS G12C. Ann Oncol 2020; 31: S872. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1678>.
31. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P et al. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: a real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 154: 51-61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.005>.

32. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - Oktober 2021 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Oktober_2021_bf.pdf.
33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
34. iOmedico. Zusätzliche Analyse der CRISP-Registerdaten. Ergänzung zu Sebastian et al. 2021.
35. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
36. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
37. Celgene Europe. Fachinformation zu Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusions suspension (nab-Paclitaxel) [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Hexal. Fachinformation zu Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cisplatin) [online]. 2020. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51012978_spc_it-1599743915.pdf.
39. Eli Lilly Nederland. Fachinformation zu Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab) [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. AxioNovo. Fachinformation zu Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel) [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Zentiva Pharma. Fachinformation zu Erlotinib Zentiva 25, 100, 150 mg Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. AqVida. Fachinformation zu Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin) [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation zu Giotrif Filmtabletten (Afatinib) [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation zu Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab) [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation zu Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab) [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.

46. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation zu Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation zu Vargatef Weichkapseln (Nintedanib esilat) [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. AxioNovo. Fachinformation zu Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vinorelbin) [online]. 2020. URL: <https://image.wub-service.de/resources/static/des/210515/35/28/35284.pdf>.
49. Seacross Pharma. Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Roche. Tecentriq 840 mg/1 200 mg [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2021. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>.
52. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
53. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Online-Version des EBM [online]. 2021. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
54. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation zu Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin) [online]. 2020. URL: https://www.fresenius-kabi.com/de/documents/FI_Carboplatin_Kabi_10mgml_Konzentrat_zHe_Infuslsg_Stand_Feb.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
sotorasib OR AMG-510

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
sotorasib* OR (AMG 510) OR AMG-510 OR AMG510

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
sotorasib OR AMG 510 OR AMG-510 OR AMG510

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?