

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200.....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AUC _{inf}	AUC to infinity
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BICR	Unabhängige, verblindete, zentrale Bewertung
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – German Modification
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
<i>KRAS</i>	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
ml	Milliliter
n. e.	Nicht erreicht
NG	Nasogastral
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
OAT	Organo-Anionen-Transporter
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patienten-Eindruck der Veränderung (Patient Global Impression of Change)
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Term nach MedDRA (MedDRA Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<i>Teilpopulation B</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib
	<i>Teilpopulation C</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, <u>Docetaxel</u> , Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>PD-1 / PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 / Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sotorasib (LUMYKRAS®) wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (*KRAS*) G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Studienprotokoll der Phase III Studie CodeBreak 200 für Sotorasib hat am 29.01.2020 und am 09.04.2021 stattgefunden. Für das Anwendungsgebiet (AWG) hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVTs), für die Teilpopulationen B und C bestimmt. Den Beschluss zu Sotorasib in der vorliegenden Indikation vom 04. August 2022 auf Basis der offenen, nicht kontrollierten Phase II Zulassungsstudie CodeBreak 100 hat der G-BA für die Teilpopulation B und C bis zum 01. Juli 2023 befristet, daher wird nur die maßgebliche ZVT in Tabelle 1-6 dargestellt. Auf Antrag von Amgen hat der G-BA die Befristung auf den 01. Februar 2023 verkürzt.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber der ZVT Docetaxel auf Grundlage der confirmatorischen Studie CodeBreak 200 dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber Docetaxel wurde die randomisierte Phase III Studie CodeBreak 200 herangezogen.

In der Studie CodeBreak 200 zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,94$), welcher aufgrund der Änderungen im Studiendesign auf Anforderung durch die Food and Drug Administration (FDA) und eines möglichen Cross-over Effektes begründet ist (siehe Modul 4A).

Die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Sotorasib um 33,7 % geringer als unter Docetaxel (Hazard Ratio [HR]: 0,663 (95 % -Konfidenzintervall [KI] [0,509; 0,864]), $p = 0,003$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet anhand einer unabhängigen, verblindeten, zentralen Bewertung (BICR), betrug 5,6 Monate (Sotorasib) bzw. 4,5 Monate (Docetaxel). Hinsichtlich einer Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie zeigte sich ein positiver Trend für Sotorasib.

Ein Gesamtansprechen (ORR) anhand des BICR wurde unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel mehr als doppelt so häufig erreicht (28,1 % vs. 13,2 %). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der ORR um 14,8 Prozent (Relatives Risiko [RR]: 2,125 (95 %-KI [1,352; 3,340]), $p < 0,001$). Neben einer besseren ORR zeigte sich auch eine statistisch signifikant höhere Krankheitskontrollrate (DCR) unter Sotorasib (82,5 % vs. 60,3 %) (RR: 1,359 (95 %-KI [1,183; 1,561]), $p < 0,001$). Die erhebliche antineoplastische Aktivität spiegelte sich auch in einer signifikanten Verlängerung des Therapieansprechens unter Sotorasib (8,6 Monate) gegenüber Docetaxel (6,8 Monate) wider (HR: 0,422 (95 %-KI [0,219; 0,815]), $p = 0,022$).

Für die Symptomatik zeigten sich ausschließlich gleichgerichtete sowie mehrheitlich signifikant positive Effekte für Sotorasib über die erhobenen patientenberichteten Endpunkte (PRO). Eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte konnte in den etablierten und validierten generischen sowie krebspezifischen Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 bzw. Lung Cancer 13

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(EORTC QLQ-C30 / LC13) hinsichtlich der nachfolgenden Symptome signifikant verzögert werden:

- Fatigue (QLQ-C30 – HR: 0,44 (95 %-KI [0,32; 0,62]), $p < 0,0001$),
- Atemnot (QLQ-C30 – HR: 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), $p = 0,0113$; QLQ-LC13 – HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,57]), $p < 0,0001$),
- Appetitlosigkeit (QLQ-C30 – HR: 0,68 (95 %-KI [0,49; 0,96]), $p = 0,0279$),
- Obstipation (QLQ-C30 – HR: 0,52 (95 %-KI [0,36; 0,74]), $p = 0,0002$),
- Husten (QLQ-LC13 – HR: 0,50 (95 %-KI [0,33; 0,76]), $p = 0,0010$),
- Hämoptyse (QLQ-LC13 – HR: 0,39 (95 %-KI [0,20; 0,78]), $p = 0,0058$),
- Alopezie (QLQ-LC13 – HR: 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,12]), $p < 0,0001$),
- periphere Neuropathie (QLQ-LC13 – HR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,87]), $p = 0,0063$),
- wunder Mund (QLQ-LC13 – HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,60]), $p < 0,0001$) und
- Dysphagie (QLQ-LC13 – HR: 0,61 (95 %-KI [0,40; 0,93]), $p = 0,0210$)

Die signifikanten Vorteile unter Sotorasib in Bezug auf eine Kurzatmigkeit (HR: 0,26 (95 %-KI [0,12; 0,56]), $p = 0,0002$) und Husten (HR: 0,24 (95 %-KI [0,09; 0,66]), $p = 0,0028$) konnten auch anhand der Patient Global Impression of Change (PGI-C) Skala nachgewiesen werden. Weiterhin trat eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß European Quality of Life 5 (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS) unter Sotorasib mehr als dreimal später ein (Median: 5,2 Monate vs. 1,6 Monate). Der Behandlungsunterschied entspricht einer um 45 % statistisch signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu erleiden (HR: 0,55 (95 %-KI [0,40; 0,76]), $p = 0,0002$). In Bezug auf das Symptom Schmerz ergab sich ein positiver Trend für Sotorasib.

Die Überlegenheit von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel zeigte sich auch in der Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skalen globaler Gesundheitsstatus (HR: 0,68 (95 %-KI [0,50; 0,94]), $p = 0,0190$), körperliche Funktion (HR: 0,51 (95 %-KI [0,36; 0,72]), $p = 0,0001$), Rollenfunktion (HR: 0,62 (95 %-KI [0,46; 0,85]), $p = 0,0025$), kognitive Funktion (HR: 0,66 (95 %-KI [0,47; 0,92]), $p = 0,0148$) und soziale Funktion (HR: 0,57 (95 %-KI [0,41; 0,78]), $p = 0,0003$).

Neben erheblichen Vorteilen in der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wies Sotorasib auch ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Docetaxel auf, welches sich in einem signifikant geringeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie den bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE nach Systemorganklasse (SOC) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Preferred Term (PT) verdeutlichte. Gleichzeitig wurden die Belastungen und Beeinträchtigungen durch die hervorgerufenen UE unter Berücksichtigung der Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) – Frage General Population 5 (GP5) signifikant stärker unter Docetaxel wahrgenommen als unter Sotorasib (HR: 0,52 (95 %-KI [0,38; 0,70]), $p < 0,0001$). Auch in spezifischen Attributfragen zum Schweregrad anhand des PRO-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Instrument zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte hinsichtlich Wunden, offenen Stellen in Mund / Hals (HR: 0,26 (95 %-KI [0,16; 0,42]), $p < 0,0001$), rissigen Mundwinkeln (HR: 0,38 (95 %-KI [0,23; 0,61]), $p < 0,0001$), Schmerzen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,93]), $p = 0,0191$) und Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,44; 0,88]), $p = 0,0064$) gegenüber Docetaxel zu erleiden.

Bei den Subgruppenanalysen konnte in keiner Nutzenkategorie eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

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

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

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib wurde die multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III Studie CodeBreak 200 herangezogen. Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) um Studien des Evidenzlevels Ib. Insbesondere für das PFS, die Endpunkte zum Ansprechen und die Endpunkte zur Sicherheit, außer UE jeglichen Schweregrads, wird die Validität der Ergebnisse als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Die gleichgerichteten und konsistenten Effekte über die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die vorliegenden Effektstärken lassen eine erhöhte Verzerrung jedoch ausschließen, weshalb von einem Hinweis auszugehen ist. Gleichmaßen liegen auch für die Nutzaussagen der Endpunkte UE jeglichen Schweregrads unter Berücksichtigung der PRO keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung vor.

Mortalität

Gründe für den fehlenden Behandlungsunterschied zwischen Sotorasib und Docetaxel im Gesamtüberleben liegen in der Reduktion der Studienpopulation von 650 auf 345 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer basierend auf der Anforderung der FDA sowie der Erlaubnis eines Cross-Overs vom Docetaxel- in den Sotorasib-Arm (N = 46 bzw. 26,4 %). Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass der Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 nicht aussagekräftig und der **Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität nicht bewertbar und damit **nicht belegt** ist.

Morbidität

Die Behandlung mit Sotorasib zeigte im Vergleich zu Docetaxel eine um 33,7 % geringere Wahrscheinlichkeit eine Krankheitsprogression zu erleiden. Die bessere und langfristige Krankheitskontrolle unter Sotorasib spiegelte sich auch in der Verdoppelung des Gesamtansprechens (28,1 % vs. 13,2 %), einer höheren Krankheitskontrollrate sowie einer signifikanten Verlängerung der Dauer des Ansprechens im Vergleich zu Docetaxel wider. Weiterhin zeigte sich für die Symptomatik eine deutliche und gleichgerichtete signifikante Verzögerung einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte hinsichtlich Fatigue, Atemnot, Appetitlosigkeit, Obstipation, Husten, Hämoptyse, Alopezie, peripherer Neuropathie, wunder Mund, Dysphagie sowie des generellen Gesundheitszustands unter Sotorasib gegenüber Docetaxel. Auf Basis der Verbesserung der Krankheitskontrolle und Linderung schwerer sowie spürbarer (Lungenkarzinom-spezifischer) Symptome liegt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 verdeutlichen, dass die zielgerichtete und spezifische Behandlungsoption mit Sotorasib die gesundheitsbezogene Lebensqualität von NSCLC-Patientinnen und Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation über eine längere Zeit aufrechterhält und eine Verschlechterung statistisch signifikant verzögert bzw. teilweise sogar vermeiden kann.

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Sotorasib weist ein gutes Sicherheitsprofil auf und ist allgemein gut verträglich. Im Vergleich zu Docetaxel wies Sotorasib ein signifikant geringeres Auftreten von generellen UE sowie der bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT auf. Das im Vergleich zu Docetaxel bessere Sicherheitsprofil unter Sotorasib zeigte sich auch anhand der durchgeführten PRO-Instrumente, in welchen die Belastung und Beeinträchtigung durch die UE jeweils signifikant stärker unter Docetaxel empfunden werden. Die unter Sotorasib vereinzelt erhöht auftretenden Ereignisse stellten für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hingegen keine Belastung dar, wie es mittels der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse hinsichtlich einer Belastung durch die Nebenwirkungen, u. a. einer Alopezie, Schmerzen, rissigen Mundwinkeln oder Taubheitsgefühl in Händen und Füßen unter Docetaxel spiegelt die für die Patientinnen und Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen der Behandlungsrealität wider.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der vorliegenden Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 10,64 vs. 11,30 HR [95 %-KI]: 1,010 [0,766; 1,331] p-Wert: 0,94	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS anhand des BICR	Monate (Median): 5,62 vs. 4,47 HR [95 %-KI]: 0,663 [0,509; 0,864] p-Wert: 0,003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechen anhand des BICR	ORR Ereignisse: 28,1 % vs. 13,2 % RR [95 %-KI]: 2,125 [1,352; 3,340] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	DCR Ereignisse: 82,5 % vs. 60,3 % RR [95 %-KI]: 1,359 [1,183; 1,561] p-Wert < 0,001	
	DOR Monate (Median): 8,64 vs. 6,80 HR [95 %-KI]: 0,422 [0,219; 0,815] p-Wert: 0,022	
EORTC QLQ-C30 ^{a, b}	Fatigue Monate (Median): 7,6 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,62] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Atemnot Monate (Median): 8,3 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,91] p-Wert = 0,0113	
	Appetitlosigkeit Monate (Median): 5,9 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,68 [0,49; 0,96] p-Wert = 0,0279	
	Obstipation Monate (Median): 12,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74] p-Wert = 0,0002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-LC13 ^{a, b}	<p>Atemnot</p> <p>Monate (Median): 13,1 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 0,39 [0,26; 0,57] p-Wert < 0,0001</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<p>Husten</p> <p>Monate (Median): 16,6 vs. 4,6 HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,76] p-Wert = 0,0010</p>	
	<p>Hämoptyse</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,39 [0,20; 0,78] p-Wert = 0,0058</p>	
	<p>Alopezie</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 0,7 HR [95 %-KI]: 0,07 [0,05; 0,12] p-Wert < 0,0001</p>	
	<p>Periphere Neuropathie</p> <p>Monate (Median): 10,3 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,42; 0,87] p-Wert = 0,0063</p>	
	<p>Wunder Mund</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,39 [0,26; 0,60] p-Wert < 0,0001</p>	
	<p>Dysphagie</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 6,9 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,93] p-Wert = 0,0210</p>	
EQ-5D VAS ^a	<p>Monate (Median): 5,2 vs. 1,6 HR [95 %-KI]: 0,55 [0,40; 0,76] p-Wert = 0,0002</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-C ^{a, b}	<p>Husten</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,66] p-Wert = 0,0028</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<p>Kurzatmigkeit</p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,26 [0,12; 0,56] p-Wert = 0,0002</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 ^{a, b}	Globaler Gesundheitsstatus Monate (Median): 4,2 vs. 2,3 HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,94] p-Wert = 0,0190	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Körperliche Funktion Monate (Median): 9,8 vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,51 [0,36; 0,72] p-Wert = 0,0001	
	Rollenfunktion Monate (Median): 3,5 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,85] p-Wert = 0,0025	
	Kognitive Funktion Monate (Median): 5,6 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,66 [0,47; 0,92] p-Wert = 0,0148	
	Soziale Funktion Monate (Median): 4,9 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,78] p-Wert = 0,0003	
Sicherheit		
UE	Monate (Median): 0,72 vs. 0,16 HR [95 %-KI]: 0,540 [0,428; 0,682] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Monate (Median): 3,02 vs. 2,96 HR [95 %-KI]: 0,846 [0,642; 1,116] p-Wert = 0,24	
SUE	Monate (Median): 8,84 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,814 [0,589; 1,124] p-Wert = 0,22	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,790 [0,451; 1,386] p-Wert = 0,40	
UE ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 0,72 vs. 0,16 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,422; 0,673] p-Wert < 0,001	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 3,35 vs. 2,96 HR [95 %-KI]: 0,803 [0,606; 1,062] p-Wert = 0,13	
SUE ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 9,86 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,727 [0,522; 1,012] p-Wert = 0,061	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AESI	<p><u>Lebertoxizität – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,721 [1,483; 4,994] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Lebertoxizität – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 13,918 [3,297; 58,761] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Lebertoxizität – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.] p-Wert = n. b.</p>	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<p><u>Nierentoxizität – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 1,188 [0,674; 2,096] p-Wert = 0,56</p> <p><u>Nierentoxizität – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,629 [0,139; 2,850] p-Wert = 0,58</p> <p><u>Nierentoxizität – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 1,433 [0,138; 14,916] p-Wert = 0,77</p>	
	<p><u>Pneumonie – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,696 [0,174; 2,789] p-Wert = 0,61</p> <p><u>Pneumonie – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,314 [0,063; 1,552] p-Wert = 0,17</p> <p><u>Pneumonie – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,274 [0,029; 2,639] p-Wert = 0,23</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige UE nach SOC und PT	<p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,482 [0,313; 0,741] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Anämie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,552 [0,338; 0,903] p-Wert = 0,019</p> <p><u>Neutropenie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,152 [0,045; 0,515] p-Wert < 0,001</p>	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<p><u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): 8,77 vs. 1,48 HR [95 %-KI]: 0,347 [0,252; 0,476] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Asthenie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,527 [0,285; 0,975] p-Wert = 0,052</p> <p><u>Brustschmerz (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 4,295 [0,909; 20,302] p-Wert = 0,038</p> <p><u>Fatigue (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 21,16 HR [95 %-KI]: 0,394 [0,247; 0,629] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Unwohlsein (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,304 [0,099; 0,930] p-Wert = 0,034</p> <p><u>Schleimhautentzündung (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,069 [0,010; 0,490] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Peripheres Ödem (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,143 [0,051; 0,404] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Fieber (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,320 [0,153; 0,665] p-Wert = 0,002</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige UE nach SOC und PT (Fortsetzung)	<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)^d</u> <u>Obstipation (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,537 [0,311; 0,928] p-Wert = 0,028 <u>Stomatitis (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,125 [0,038; 0,411] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<u>Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 5,590 [1,671; 18,702] p-Wert = 0,002	
	<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u> Monate (Median): 15,44 vs. 6,28 HR [95 %-KI]: 0,439 [0,297; 0,650] p-Wert < 0,001 <u>Pneumonie (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. 18,37 HR [95 %-KI]: 0,185 [0,059; 0,581] p-Wert < 0,001	
	<u>Untersuchungen (SOC)^d</u> <u>Erhöhte ALT (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 14,881 [1,986; 111,486] p-Wert < 0,001 <u>Erhöhte AST (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 14,609 [1,953; 109,274] p-Wert < 0,001 <u>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 3,326 [0,958; 11,545] p-Wert = 0,048	
	<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)^d</u> <u>Myalgie (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,419 [0,190; 0,923] p-Wert = 0,037	
	<u>Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,612 [1,077; 6,332] p-Wert = 0,030	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige UE nach SOC und PT (Fortsetzung)	<p><u>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 7,59 HR [95 %-KI]: 0,490 [0,330; 0,729] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Dysgeusie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,226 [0,077; 0,661] p-Wert = 0,004</p> <p><u>Periphere Neuropathie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,034 [0,004; 0,286] p-Wert < 0,001</p>	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<p><u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): 11,01 vs. 6,28 HR [95 %-KI]: 0,692 [0,491; 0,976] p-Wert = 0,037</p> <p><u>Husten (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,478 [0,260; 0,876] p-Wert = 0,013</p>	
	<p><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 5,68 HR [95 %-KI]: 0,406 [0,269; 0,612] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Alopezie (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,064 [0,020; 0,209] p-Wert < 0,001</p>	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT	<p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,250 [0,126; 0,497] p-Wert < 0,001</p>	
	<p><u>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,487 [1,263; 4,896] p-Wert = 0,007</p> <p><u>Diarrhö (PT)</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 4,750 [1,649; 13,686] p-Wert = 0,002</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Fortsetzung)	<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)^d</u> <u>Fatigue (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,314 [0,095; 1,045] p-Wert = 0,043	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. 18,37 HR [95 %-KI]: 0,199 [0,099; 0,399] p-Wert < 0,001 <u>Pneumonie (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. 18,37 HR [95 %-KI]: 0,048 [0,007; 0,353] p-Wert < 0,001	
	<u>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,846 [1,263; 6,410] p-Wert = 0,010	
SUE nach SOC und PT	<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,130 [0,030; 0,563] p-Wert = 0,002	
	<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. 18,37 HR [95 %-KI]: 0,211 [0,106; 0,418] p-Wert < 0,001 <u>Pneumonie (PT)</u> Monate (Median): n. e. vs. 18,37 HR [95 %-KI]: 0,039 [0,005; 0,294] p-Wert < 0,001	
	<u>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,996 [1,329; 6,751] p-Wert = 0,006	
FACT-G GP5 ^a	Monate (Median): 2,8 vs. 1,4 HR [95 %-KI]: 0,52 [0,38; 0,70] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PRO-CTCAE ^{a, b}	<p><u>Schweregrad von Wunden, offenen Stellen in Mund/Hals</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. 5,8 HR [95 %-KI]: 0,26 [0,16; 0,42] p-Wert < 0,0001</p> <p><u>Schweregrad von rissigen Mundwinkeln</u></p> <p>Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,38 [0,23; 0,61] p-Wert < 0,0001</p> <p><u>Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen</u></p> <p>Monate (Median): 7,7 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 0,62 [0,44; 0,88] p-Wert = 0,0064</p> <p><u>Schweregrad von Schmerzen</u></p> <p>Monate (Median): 15,4 vs. 7,3 HR [95 %-KI]: 0,62 [0,41; 0,93] p-Wert = 0,0191</p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022</p> <p>Für den BPI-SF zeigte sich in keiner Dimension ein statistisch signifikanter Unterschied, sodass die Ergebnisse nicht in der zusammenfassenden Tabelle aufgeführt sind.</p> <p>a: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.</p> <p>b: Dargestellt sind nur die Skalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied.</p> <p>c: Progressionsereignisse sind definiert als jegliche PT, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten.</p> <p>d: Die Darstellung der SOC erfolgt ausschließlich zur Einordnung der PT zur zugehörigen Systemorganklasse.</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>		

Insgesamt zeigten sich für Sotorasib gegenüber der ZVT neben deutlichen und konsistenten Verbesserungen in der Nutzenkategorie Morbidität auch eine Stabilisierung und Verhinderung einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein besseres Sicherheitsprofil. Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie CodeBreak 200 zeigt für Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel:

- Eine Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes.
- Eine Verdopplung der Ansprechrate.
- Eine Verbesserung der Ansprechqualität und Krankheitskontrollrate sowie eine Verlängerung des Ansprechens.
- Eine konsistente bzw. stringente Abschwächung sowie spürbare Linderung der schweren Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik.
- Eine damit einhergehende deutliche und signifikante Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.
- Eine deutliche und signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der Lebensqualität in nahezu allen Skalen.
- Eine insgesamt gute Verträglichkeit, welche als deutlich geringerer belastend und beeinträchtigend wahrgenommen wird.

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

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

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

Die Zielpopulation von Sotorasib umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation, die nach mindestens einer systemischen Therapie einen Progress haben.

Im frühen Stadium (I bis IIIA) ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch und wird dadurch häufig nicht diagnostiziert. In ca. 58 % der Fälle erfolgt die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium (IIIB, IIIC und IV), wenn bereits klinische Symptome bestehen. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des Jahres 2017 / 2018 lag bei Männern bei 15 % sowie bei Frauen bei 20 % und ist u. a. abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose oder der Tumorphistologie. Die Testung auf eine *KRAS G12C*-Mutation stellt seit Zulassung von Sotorasib einen festen Bestandteil der Segmentierung der Patientinnen und Patienten für diese gezielte Therapie dar.

Etwa ein Drittel der Symptome werden durch den Primärtumor verursacht. Zu den unspezifischen Symptomen zählen Husten, Atemnot, Dysphagie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Schwäche / Fatigue, welche teils weit verbreitet sind. Hingegen korrelieren Hämoptysen (Bluthusten) häufig mit einem Lungenkarzinom. Ein Drittel der Symptome treten auf Grund einer intrathorakalen Tumorausbreitung oder eines Lymphknotenbefalls auf. Zu diesen Symptomen gehören u. a. Heiserkeit oder eine Läsion des Plexus brachialis. Metastasen assoziierte Symptome sind häufig Schmerzen durch Knochenmetastasen, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit durch den Befall des Zentralnervensystems (ZNS) oder Lähmungen. Die Symptome stellen für die Patientinnen und Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung dar. Dies konnte auch in einer repräsentativen Population in Deutschland mit *KRAS G12C*-Mutation nachgewiesen werden. Atemnot und Husten werden als besonders intensiv und belastend bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine Mutation des *KRAS*-Gens ist eine der häufigsten Mutationen des NSCLC. Das *KRAS*-Protein ist eines der wichtigsten Proteine der NSCLC-Tumor-Signalkaskaden und galt lange als ein nicht adressierbares Ziel (non-druggable target). Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit *KRAS G12C*-mutiertem NSCLC profitiert nicht von den vorhandenen zielgerichteten Therapien, da die Mutation nur selten zusammen mit anderen Treiber-Mutationen auftritt. Die therapeutischen Alternativen vor Zulassung von Sotorasib für diese Patientinnen und Patienten waren begrenzt. Trotz des Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren waren die erzielten Behandlungsergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit *KRAS G12C*-mutiertem NSCLC nach der ersten systemischen Behandlung nach wie vor schlecht und gingen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.

Sotorasib ist der erste Wirkstoff, der spezifisch für die Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit einer *KRAS G12C*-Mutation, die nach mindestens einer systemischen Therapie einen Progress haben, zugelassen ist. Sotorasib ist ein hoch-selektiver irreversibler *KRAS G12C*-Inhibitor, der oral angewendet wird.

Die gezielte Behandlung von NSCLC-Patientinnen und Patienten mit einer *KRAS G12C*-Mutation mit Sotorasib führt neben der hohen antineoplastischen Wirksamkeit, welche sich in einer Verbesserung der Krankheitskontrolle sowie Linderung der Beschwerden und Symptomatik darlegt, insbesondere zu einer erheblichen Verbesserung bzw. Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem guten Sicherheitsprofil. Der hohe therapeutische Bedarf der lebensbedrohlichen malignen Erkrankung kann unter Sotorasib bei dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation erstmalig gedeckt werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	480 bis 1.040
	<i>Teilpopulation B</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	60 bis 130
	<i>Teilpopulation C</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	420 bis 910
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	beträchtlich	480 bis 1.040
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; <i>KRAS</i>: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	121.016,60 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Dargestellt ist der Preis mit Stand zum 15. November 2022. Seit 01. Januar 2023 gelten für Sotorasib Jahrestherapiekosten von 52.958,22 Euro, welche zum Zeitpunkt der Kostenrecherche noch nicht verfügbar waren.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	<i>Teilpopulation B:</i> Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Monotherapien			
		Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	15.475,04	
		Pemetrexed		38.744,95 bis 38.794,34	
		Nivolumab		78.267,90	
		Pembrolizumab		100.354,76 bis 101.038,15	
		Atezolizumab		69.506,39 bis 74.033,96	
		Docetaxel in Kombination mit Nintedanib			
		Docetaxel		Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	15.475,04
		Nintedanib			32.010,08
		Gesamtkosten			47.485,12
	<i>Teilpopulation C:</i> Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Monotherapien			
		Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	30.935,18	
		Pemetrexed		38.744,95 bis 38.794,34	
		Erlotinib		9.851,84	
		Docetaxel		15.475,04	
		Vinorelbin		11.737,79 bis 13.187,50	
		Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab			
		Ramucirumab		Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	58.085,55
		Docetaxel			16.020,01
		Gesamtkosten			74.105,56

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib			
	Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS G12C</i> -Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	15.475,04
	Nintedanib		32.010,08
	Gesamtkosten		47.485,12
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. €: Euro; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Anforderung an die Diagnostik

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

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

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

Behandlung und Behandlungsdauer

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

Anwendung bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Feststoffen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sicherzustellen, dass die Tabletten aufgelöst sind. Die Lösung muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von zwei Stunden getrunken wird.

- Falls die Anwendung über eine nasogastrale (NG) Sonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde erfolgen muss, ist das oben beschriebene Vorgehen für das initiale Auflösen und das Spülen der Reste der 120 mg Tabletten zu befolgen. Die Lösung und Spülung sollten gemäß den Anweisungen des Herstellers der NG- oder PEG-Sonde mit den entsprechenden Wassermengen angewendet werden. Die bei Raumtemperatur aufbewahrte Lösung ist innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung anzuwenden.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- LUMYKRAS ist ein schwacher BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit einem BCRP-Substrat führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen des BCRP-Substrats, was die Wirkung des Substrats erhöhen kann.
- Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit Rosuvastatin (einem BCRP-Substrat) führte zu einem Anstieg der C_{\max} von Rosuvastatin um 70 % und der AUC um 34 %.
- Wenn LUMYKRAS zusammen mit einem BCRP-Substrat, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lapatinib, Methotrexat, Mitoxantron, Rosuvastatin und Topotecan angewendet wird, ist auf Nebenwirkungen des BCRP-Substrats zu überwachen und die Dosis des BCRP-Substrats gemäß seiner aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.

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.