

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS[®])

Amgen GmbH

Modul 3A

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

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

Stand: 01.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ZVTs für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit einer <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	11
Tabelle 3-2: Beschreibung der TNM-Stadien nach dem International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project.....	16
Tabelle 3-3: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8.....	17
Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen	21
Tabelle 3-5: Lungenkarzinom (ICD-10 C34) und Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz der Jahre 2013 bis 2018 in Deutschland, Altersgruppe 20 bis \geq 85 Jahre.....	26
Tabelle 3-6: Lungenkarzinom (ICD-10 C34), Inzidenz 2013 bis 2018 in Deutschland, Alter \geq 20 bis \geq 85 Jahre, Auftrennung nach Geschlecht	27
Tabelle 3-7: Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2013 bis 2018 in Deutschland, alle Altersgruppen	28
Tabelle 3-8: Lungenkarzinom (ICD-10 C34) und Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Mortalität der Jahre 2014 bis 2019 in Deutschland, alle Altersgruppen	30
Tabelle 3-9: Entwicklung des Rauchverhaltens beim Lungenkarzinom (ICD-10 C34), RKI-Prognose des Lungenkarzinoms inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenzprojektion der Jahre 2017 bis 2027 in Deutschland, alle Altersgruppen.....	32
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-11: GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet je Teilpopulation – Herleitung auf Basis der Tragenden Gründe des G-BA.....	34
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	78
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsschritte für Sotorasib (Tabelle 1 der Fachinformation).....	91
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib (Tabelle 2 der Fachinformation).....	91
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	98
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018 über alle Altersgruppen hinweg	25
Abbildung 2: Lungenkarzinom (ICD-10 C34), Inzidenz 2018 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht	27
Abbildung 3: Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Prävalenz im Jahr 2018 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht.....	29
Abbildung 4: Mortalität in Deutschland im Jahr 2019 über alle Altersgruppen hinweg	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AUC _{inf}	AUC to infinity
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Centimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
cMET	Mesenchymale-Epitheliale Transition
CrCL	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	EORTC QLQ-Lung Cancer Module 13
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichtserstattung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOF	Gain-of-Function
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunden
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
i.v.	Intravenös
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LDCT	Niedrig-Dosis-Computertomographie (Low Dose Computer Tomography)
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
mm	Millimeter
N	Normgröße
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NG	Nasogastral
NLST	National Lung Screening Trial
Nr.	Nummer
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor
OAT	Organo-Anion-Transporter
OTC	Over-the-counter
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetisch
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	Sogenannt
TNM	Tumor-Node-Metastasis

Abkürzung	Bedeutung
TPS	Tumor Proportion Score
u. a.	Unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
vgl.	Vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WKA	Weichkapseln
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie

eine Progression festgestellt wurde, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel auf Grundlage der Zulassungsstudie CodeBreak 200 dargestellt [Amgen 2022].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Studienprotokoll der Phase III Studie für Sotorasib hat am 29.01.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-279) [G-BA 2020]. Ein weiteres Beratungsgespräch fand am 09.04.2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-022) [G-BA 2021]. Für das Anwendungsgebiet hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch (2021-B-022) die in Tabelle 3-1 dargestellten ZVTs, für die Teilpopulationen B und C bestimmt. Den Beschluss zu Sotorasib in der vorliegenden Indikation vom 04. August 2022 hat der G-BA für die Teilpopulation B und C bis zum 01. Juli 2023 befristet [G-BA 2022], daher wird nur die maßgebliche ZVT dargestellt. Auf Antrag von Amgen hat der G-BA die Befristung auf den 01. Februar 2023 verkürzt [G-BA 2023].

Tabelle 3-1: ZVTs für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
2	B) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Docetaxel ^a oder Pemetrexed ^b oder Nivolumab oder Pembrolizumab ^c oder Atezolizumab oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib ^d
3	C) nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>a: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren.</p> <p>b: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.</p> <p>c: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %).</p> <p>d: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; vgl.: Vergleiche; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quellen: [G-BA 2021]</p>		

Die ZVT wurde im Beschluss vom 04. August 2022 durch den G-BA bestätigt [G-BA 2022].

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf den Niederschriften und den zusätzlichen Informationen der Beratungsgespräche mit dem G-BA [G-BA 2020, G-BA 2021].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-279. AMG-510 zur Behandlung des vorbehandelten und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation. Stand: 28.02.2020. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-022. Sotorasib (AMG 510) zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation. Stand: 03.06.2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 15.08.2022]. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). [online]. Stand: 05.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5807/2023-01-05_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 05.01.2023]. 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Lungen- und Bronchialkarzinom wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) anhand der ICD-10 Kodierung C34 („Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) klassifiziert [BfArM 2021]. Im nachfolgenden wird mit Verwendung des Begriffes „Lungenkarzinom“ sowohl das Lungen- als auch das Bronchialkarzinom umfasst.

In Deutschland lag die Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) über alle Altersgruppen für das Jahr 2018 bei 57.156 Fällen und ist damit über beide Geschlechter hinweg der vierthäufigste maligne Tumor [ZfKD 2022a]. Gleichzeitig stellt das Lungenkarzinom die häufigste Karzinomtodesursache in Deutschland dar [ZfKD 2022b].

Risikofaktoren

In der Europäischen Union (EU) sind 85 % der lungenkarzinombedingten Todesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91 % Männer, 65 % Frauen) [Schütte et al. 2022, McNeill 2004]. In Deutschland wird bei etwa neun von zehn erkrankten Männern und bei mindestens sechs von zehn erkrankten Frauen das Lungenkarzinom auf aktives Rauchen zurückgeführt [IQWiG 2020]. Auch das passive Rauchen erhöht das Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln [IQWiG 2020]. Auf Basis von mehr als 100 epidemiologischen Studien führte die International Agency for Research on Cancer (IARC) eine Neubewertung des Risikos für ein Lungenkarzinom aufgrund von Tabakrauchen durch. Diese kommt zu dem Schluss, dass das Risiko unabhängig vom Geschlecht und für alle histologischen Zelltypen proportional zur Anzahl der gerauchten Zigaretten und zur Dauer des Tabakkonsums ansteigt [Schütte et al. 2022, IARC 2004].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in den aufgeführten Mortalitätsraten lassen sich anhand des unterschiedlichen Zigarettenkonsums erklären. Daten des Mikrozensus 2017 zeigen, dass der Anteil an Raucherinnen und Rauchern im Alter von 15 Jahren und älter in der Bevölkerung in Deutschland 22,4 % beträgt [GBE des Bundes 2018]. Insgesamt sinkt der Anteil an Raucherinnen und Rauchern in der Bevölkerung seit einigen Jahren [DKFZ 2020].

Nichtrauchen oder Rauchentwöhnung sind hier die entscheidenden Präventionsmaßnahmen [Griesinger et al. 2022, WHO 2005].

Das Lungenkarzinom kann u. a. auch durch Berufskarzinogene wie Asbest, Chromat, Kohlenwasserstoffe und durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden [Schütte et al. 2022]. Einer beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen werden etwa 9 % bis 15 % aller Lungenkarzinom-Fälle zugerechnet [Schütte et al. 2022, RKI 2021].

Screening und Diagnostik

Die Früherkennung mittels Niedrig-Dosis-Computertomographie (Low Dose Computer Tomography, LDCT) des Thorax steigert die Detektionsrate von Lungenkarzinomen. Die Relevanz des Screenings zeigt sich anhand des amerikanischen National Lung Screening Trials (NLST), in welchem für die Computertomographie (CT)-basierte Früherkennung eine „signifikante Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität von starken Raucherinnen und Rauchern“ nachgewiesen werden konnte [Griesinger et al. 2022, Gierada et al. 2020, NLST Research Team 2011].

Zurzeit gibt es in Deutschland kein systematisches Screening auf ein Lungenkarzinom. Jedoch weist die aktuelle S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) darauf hin, dass (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher von einer strukturierten Früherkennung mittels LDCT des Thorax profitieren. Die genauen Rahmenbedingungen sind jedoch noch zu definieren [Schütte et al. 2022].

Aufgrund bisher noch nicht etablierter Früherkennungsmaßnahmen erfolgt in Deutschland die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. In den frühen Stadien wird das Lungenkarzinom bei einem Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs zufällig im Rahmen bildgebender Thoraxdiagnostik zur Abklärung einer anderen Indikation oder Symptomatik entdeckt [Griesinger et al. 2022]. Die Aggressivität der Erkrankung mit oft früher Metastasierung und die limitierten Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten führen häufig zu einer ungünstigen Prognose [Hardtstock et al. 2020, Nations et al. 2020, Siegel et al. 2016]. Maßnahmen der Basisdiagnostik umfassen unter anderem eine Anamnese und klinische Untersuchung sowie eine Erhebung des Allgemeinzustands anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), Laboruntersuchungen, Röntgenaufnahme der Lunge und Spiral-CT des Thorax und Abdomens, Bronchoskopie mit Biopsie (daraus resultierend eine Bestimmung der Histologie und molekularpathologischen Diagnostik), Sonographie des Abdomen sowie die pathologisch-anatomische Beurteilung [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022, DGHO 2019].

Stadieneinteilung

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie erfolgt eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome. Beim NSCLC können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lungenflügel, Skelett,

Leber, Nebennieren und das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Metastasen werden primär anhand der bildgebenden Diagnostik identifiziert [Griesinger et al. 2022].

Die Stadieneinteilung stellt einen prognostischen, wie auch therapeutisch relevanten Faktor dar [Schütte et al. 2022]. Aktuell erfolgt sie auf der Basis der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation (Tabelle 3-2) und der Union for International Cancer Control (UICC) 8-Kriterien (Tabelle 3-3). Diese Fassung ist seit dem 01.01.2017 gültig und ersetzt die vorangehende Version UICC 7 [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022].

Tabelle 3-2: Beschreibung der TNM-Stadien nach dem International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project

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

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
N (Lymphknoten)	N0	• keine Lymphknotenmetastasen
	N1	• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	• Metastase in ipsilateralen, mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastasen)	M0	• keine Fernmetastasen
	M1	• Fernmetastasen
	•M1a	• Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ○ separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen ○ Pleura mit knotigem Befall ○ maligner Pleuraerguss ○ maligner Perikarderguss
	•M1b	• Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ○ isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	•M1c	• Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> ○ mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
cm: Zentimeter; CT: Computertomographie; M: Metastase; mm: Millimeter; N: Lymphknoten; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis. Quellen: [Goldstraw et al. 2016], modifiziert nach [Griesinger et al. 2022]		

Tabelle 3-3: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8

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

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
UICC: Union for International Cancer Control; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor. Quellen: [Asamura et al. 2015, Eberhardt et al. 2015, Rami-Porta et al. 2015], modifiziert nach [Griesinger et al. 2022]			

Das bedeutet, dass sich Patientinnen und Patienten mit N2- (bei T4-Tumoren) oder N3-Lymphknotenmetastasen ebenfalls in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, welches die UICC-Stadien IIIB, IIIC und IV umfasst. Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen (M1a-c) werden dem Stadium IV zugerechnet.

Histologische Klassifikation und molekularbiologische Biomarker

Die Histologie und die therapieorientierten Leitlinien unterscheiden im Wesentlichen zwischen einem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) und einem NSCLC. Die moderne Onkologie unterscheidet mittlerweile viele biologisch unterschiedliche Entitäten, denen individualisierte Behandlungskonzepte zugeordnet werden [Griesinger et al. 2022, Brainard 2019]. Die wichtigsten, aktuellen histologischen Klassifikationen gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) / IARC [Griesinger et al. 2022, Eichhorn et al. 2018, Travis et al. 2015, Warth 2015] unterteilen die Karzinome u. a. in:

- Epitheliale Tumore
 - Plattenepithelkarzinom (21 %)
 - Adenokarzinom (69 %)
 - Lepidisches Adenokarzinom
 - Invasives muzinöses Adenokarzinom
- Großzelliges Karzinom (2 %)
- Neuroendokrine Tumore (1 bis 2 %)
- Nicht weiter spezifizierte Karzinome (< 10 %) [Righi et al. 2014]

Heute ermöglichen die molekularpathologischen Biomarker eine weitere Segmentierung und somit eine personalisierte, Biomarker-gesteuerte Therapie. Die Erhebung von therapie relevanten Treibermutationen wird bei allen Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie) und Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie empfohlen [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022]. Therapeutisch relevant sind derzeit Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, *EGFR*) Exon 18 bis 21 Punktmutationen sowie Anaplastische Lymphomkinase (*ALK*)-, *c-ROS Oncogene 1 (ROS1)*- und Rearranged during Transfection (*RET*)-Translokationen sowie Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B (*BRAF*) *V600*-Punktmutationen, Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor (*NTRK*)-Genfusionen, Mesenchymale-Epitheliale Transition (*cMET*)-Exon-14-Skipping-Mutationen und Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)-Amplifikationen. Darüber hinaus wird die immunhistochemische Bestimmung von Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) und Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1 (PD-L1) vor Beginn der medikamentösen Therapie empfohlen [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022, Skov et al. 2020]. Dieses Spektrum erweitert sich sukzessive, wenn neue zielgerichtete Medikamente in die Therapielandschaft eintreten. So stellt die Testung auf *KRAS*-Mutationen, insbesondere *KRAS* G12C, seit der Zulassung von Sotorasib einen festen Bestandteil der Segmentierung dar und wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF hervorgehoben [Schütte et al. 2022].

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

Verlauf

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

Das seltenere SCLC, das ca. 15 % aller Lungenkarzinome betrifft, wächst sehr schnell und breitet sich rasch über den Blutweg und die Lymphbahnen in Lymphknoten, Lunge, Skelett, Knochenmark, Leber und Gehirn aus [DKG 2018a, Basumallik und Agarwal 2022].

Das NSCLC hat je nach Histologie und vorhandenen Biomarkern ein heterogenes Wachstum und Metastasierungsverhalten. Es umfasst etwa 85 % aller Lungenkarzinome [DKG 2018a, Herbst et al. 2018, Chen et al. 2014].

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des Lungenkarzinoms inkl. Trachea (ICD–10 C33 bis C34) im Jahr 2017 bis 2018 lag über alle Stadien bei Männern bei 15 % und bei Frauen bei 20 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (ICD–10 C33 bis C34), die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, lag bei Männern bei 17 % und bei Frauen bei 22 % [RKI 2021]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad sowie der Histologie des Tumors [Schütte et al. 2022, Eberle et al. 2015]. Insbesondere das metastasierte Stadium IV ist ein deutlicher Prädiktor für eine kurze Überlebenszeit und erhöht das Risiko zu versterben um 62 % [Hardtstock et al. 2020]. Je früher ein Lungenkarzinom entdeckt wird, desto besser sind die Heilungschancen.

Klinische Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im frühen Stadium (Stadium I bis IIIA) ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch und wird dadurch häufig nicht diagnostiziert [Griesinger et al. 2022]. In ca. 58 % der Fälle wird das Karzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB, IIIC und IV) diagnostiziert, wenn bereits klinische Symptome bestehen [DKG 2021].

Etwa ein Drittel der Symptome werden durch den Primärtumor verursacht (Tabelle 3-4). Husten ist eines der häufigsten Symptome, das jedoch unspezifisch und weit verbreitet ist, u. a. auch bei der bei Raucherinnen und Rauchern häufigen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, und selten mit dem Lungenkarzinom in Verbindung gebracht wird. Auch diese teils unspezifische Symptomatik des Hustens trägt zur späten Diagnose im oftmals erst fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium bei. Es können auch weitere unspezifische Symptome wie Atemnot, Gewichtsverlust oder Schwäche auftreten. Hingegen korrelieren Hämoptysen (Bluthusten) häufig mit einem Lungenkarzinom [Schütte et al. 2022, Hamilton et al. 2005, Koo et al. 2020, Rivera et al. 2013].

Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Prozentuale Häufigkeit (Spanne)
Husten	8 % bis 75 %
Gewichtsverlust	0 % bis 68 %
Atemnot	3 % bis 60 %
Brustschmerzen	20 % bis 49 %
Hämoptysen (Bluthusten)	6 % bis 35 %
Knochenschmerzen	6 % bis 25 %
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0 % bis 20 %
Fieber	0 % bis 20 %
Schwächegefühl	0 % bis 10 %
Quellen: modifiziert nach [Spiro et al. 2007] und [Schütte et al. 2022]	

Ein Drittel der ausbreitungsbedingten Symptome erfolgen aufgrund einer intrathorakalen Tumorausbreitung oder eines Lymphknotenbefalls. Zu diesen Symptomen gehören u. a. die Heiserkeit (durch eine linksseitige Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens), die Läsion des Plexus brachialis (Tumor oberhalb des Sulcus superior, sog. Pancoast-Tumor), das Horner-Syndrom (bei Befall des Ganglion stellatum) und das Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung) [Schütte et al. 2022].

Das letzte Drittel der Symptome ist spezifisch für die Lokalisation der Metastasen. Mit den Metastasen assoziierte Symptome sind häufig Schmerzen durch Knochenmetastasen, Ikterus durch Leberbefall, Kopfschmerzen, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle oder Verwirrtheit durch einen ZNS-Befall. Darüber hinaus können Metastasen im Rückenmark weitere Symptome wie z. B. Lähmungen hervorrufen [Schütte et al. 2022, Spiro et al. 2007].

Die Symptome stellen für die Patientinnen und Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung dar. Atemnot, Husten und Schmerzen inklusive Brustschmerzen werden von den Patientinnen und Patienten als besonders intensiv und belastend bewertet [Choi und Ryu 2018, Cleeland 2007, Iyer et al. 2013]. Dementsprechend bewertet auch der G-BA in vorherigen Verfahren zum NSCLC diese Symptome als besonders bedeutsam für die Patientinnen und Patienten [G-BA 2016, G-BA 2017].

Spezifische Daten für Patientinnen und Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation liegen aus einer Erfassung von Symptomatik und Lebensqualität in der Routineversorgung in Deutschland und Frankreich vor [Amgen 2022a]. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit einer *KRAS*-Mutation (G12C oder andere) oder einem *KRAS*-Wildtyp. Neben dem bekannten *KRAS*-Mutationsstatus war eine systemische, nicht zielgerichtete Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Zweit- oder Drittlinie eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Von den insgesamt 156 rekrutierten Patientinnen und Patienten aus onkologischen Einrichtungen und

Facharztpraxen im stationären und ambulanten Bereich in Deutschland und Frankreich nahmen 149 Patientinnen und Patienten an der Selbsteinschätzung der Symptomatik und Lebensqualität teil (46 Patientinnen und Patienten aus Deutschland und 103 aus Frankreich). Zur Charakterisierung der Symptomatik und Lebensqualität wurden die Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Lung Cancer Module 13 (LC13) in der Studie eingesetzt [Amgen 2022a].

In der deutschen Patientenpopulation mit *KRAS* G12C-Mutation wurden die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Atemnot, Husten und Schmerzen in anderen Bereichen mit der höchsten Symptomlast bewertet. Von den generellen Symptomen erwiesen sich Schlaflosigkeit und Fatigue am belastendsten für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC und *KRAS* G12C-Mutation. Im Vergleich zur NSCLC-Referenzpopulation gemäß EORTC Handbuch wurde ein statistisch signifikant höheres Belastungsempfinden in der deutschen Population mit *KRAS* G12C-Mutation nachgewiesen. Die beobachteten signifikanten Unterschiede wiesen dabei u. a. mittlere (Atemnot, Husten und Schmerzen in anderen Bereichen) und große (Fatigue, periphere Neuropathie, Alopezie) Effektstärken anhand des Cohen's d auf. Diese Ergebnisse machen zudem deutlich, dass die deutsche Population mit *KRAS* G12C-Mutation nicht nur eine erhebliche Belastung durch die vorliegende Symptomatik erfährt, sondern auch die Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen der körperlichen Funktion, Rollenfunktion und sozialen Funktion, stark beeinträchtigt wird. Dies spiegelt sich auch in den Vergleichen zur NSCLC-Referenzpopulation wider, welche eine signifikant höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität hinsichtlich der Rollenfunktion (mittlere Effektstärke anhand Cohen's d), körperlichen, sozialen und kognitiven Funktion (jeweils hohe Effektstärke anhand Cohen's d) in der deutschen NSCLC-Population mit *KRAS* G12C-Mutation zeigte [Amgen 2022a].

Charakterisierung der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Sotorasib umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde [Amgen 2022b]. Entsprechend der Klassifikation nach TNM haben zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ca. 58 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten ein Lungenkarzinom im Stadium IIIB, IIIC oder IV [DKG 2021].

Im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium der Krankheit treten Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden, zur Verlängerung der verbleibenden Lebensdauer und zur Verbesserung oder zum Erhalt der Lebensqualität in den Vordergrund [Siegel et al. 2016, DKG 2018b].

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

- Potenziell prädiktiver Biomarker für das schlechtere Ansprechen auf eine Chemotherapie [Ghimessy et al. 2020].

- Prädiktiv für ein schlechteres Ansprechen auf eine gezielte *EGFR*-Therapie [Moore et al. 2020].
- Prädiktiv für ein schlechteres Ansprechen auf eine antivaskuläre und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie [Ghimessy et al. 2020, Ettinger et al. 2022, Mazieres et al. 2020]. Bei einer Therapie mit Pembrolizumab gibt es keinen Nachweis auf unterschiedliche Ansprechraten [Frost et al. 2021].

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie sowie die aktuelle S3-Leitlinie der AWMF empfehlen eine Testung auf *KRAS*-Mutationen [Schütte et al. 2022, Ettinger et al. 2022]. Deutsche Versorgungsdaten weisen bereits jetzt eine Erhebungsrate aller *KRAS*-Mutationen von etwa 48 % auf [AIO 2022].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immun-histochemischen und genetischen Biomarkern, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022]. Da onkogene *KRAS*-Mutationen selten gleichzeitig mit anderen onkogenen Mutationen auftreten, sind die derzeit zielgerichteten Therapien anderer Treibermutationen für Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenen *KRAS*-Mutationen, einschließlich der *KRAS* G12C-Mutation, ungeeignet [Burns et al. 2020, G-BA 2020]. Für das NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation kommt somit keine der molekular stratifizierten, gegen *EGFR*, *ALK*, *BRAF* oder *ROSI* gerichteten Therapien in Betracht. Dennoch kommen Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie für eine antineoplastische Therapie in Frage, weshalb eine alleinige Best-Supportive-Care (BSC) Therapie auszuschließen ist [G-BA 2020, G-BA 2022a].

Entsprechend des Behandlungsalgorithmus in der aktuellen S3-Leitlinie wird den Patientinnen und Patienten mit einer *KRAS* G12C-Mutation zur initialen Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium eine Chemoimmuntherapie empfohlen [Schütte et al. 2022]. Die Kombination aus einer Chemotherapie und einem PD-L1-Inhibitor in der Erstlinie wird auch von den medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland unterstützt [G-BA 2022b]. Die Position der Fachgesellschaften stützt sich u. a. auf eine kürzlich veröffentlichte Auswertung der Food and Drug Administration (FDA), welche Daten zu Wirksamkeit in der Erstlinienbehandlung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, Chemotherapien sowie der Kombination aus beiden bei Patientinnen und Patienten mit *KRAS*-mutiertem NSCLC sowie

Wildtyp aus zwölf zulassungsrelevanten klinischen Studien zusammengefasst hat. Die Autoren der retrospektiven, gepoolten Auswertung schlussfolgern, dass Patientinnen und Patienten mit *KRAS*-mutiertem NSCLC von einer Chemoimmuntherapie in der Erstlinie vergleichbar profitieren, wie Patientinnen und Patienten mit *KRAS*-Wildtyp-NSCLC, und jeweils eine Kombinationstherapie erhalten sollten. Patientinnen und Patienten mit einem *KRAS*-mutierten NSCLC, insbesondere auch mit *KRAS* G12C-Mutation, profitierten hinsichtlich des untersuchten Gesamtüberlebens und der Ansprechrates am meisten von einer Chemoimmuntherapie in der Erstlinie im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder einer Chemotherapie [Nakajima et al. 2022].

Unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Versorgungskontextes einer Chemoimmuntherapie in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation, ist die Bewertung des Patientenkollektivs als eine Entität sachgerecht.

In den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit treten Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden und zur Verbesserung oder zum Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebensdauer in den Vordergrund [Siegel et al. 2016, DKG 2018b].

Aufgrund der Häufigkeit von *KRAS*-Mutationen wurden verschiedene klinische und präklinische Forschungen durchgeführt, um wirksame therapeutische Ansätze zur gezielten Behandlung der *KRAS*-Mutation zu identifizieren [Burns et al. 2020]. Diese therapeutischen Strategien bestanden darin, entweder direkt in die Guanosintriphosphat (GTP)-Affinität oder direkt in die periphere Bindung des *KRAS*-Proteins mit den Lipidmembrankompartimenten einzugreifen oder die *KRAS*-Mutationen indirekt über den Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)- Ras Sarcoma (RAS)- Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF) Signalweg anzugehen. Diese therapeutischen Strategien verliefen bis vor Kurzem ohne Erfolg, unter anderem auch, weil das mutierte *KRAS*-Protein bisher nicht gezielt inhibiert werden konnte [Burns et al. 2020, McCormick 2016].

Vor der Zulassung von Sotorasib lagen keine zielgerichteten Therapieoptionen für eine *KRAS*-Mutation vor. Mit dem *KRAS* G12C-spezifischen Inhibitor Sotorasib wurde die erste direkte zielgerichtete Therapiemöglichkeit ihrer Klasse für Patientinnen und Patienten mit einer *KRAS* G12C-Mutation zugelassen und seitens G-BA bewertet [G-BA 2022a, EMA 2021].

Fazit

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, gab es bis zur Zulassung von Sotorasib keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen. Durch Sotorasib kann der hohe Bedarf an effizienten Therapien beim *KRAS* G12C-positiven NSCLC, die eine Verbesserung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil ermöglichen, erstmals gedeckt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Inzidenz

Nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden im Jahr 2018 in Deutschland rund 497.900 Karzinomerkrankungen diagnostiziert. Etwa die Hälfte der bösartigen Tumore betrafen die Lokalisationen Brustdrüse, Prostata, Dickdarm und Lunge. Das Lungenkarzinom ist somit der vierthäufigste maligne Tumor in Deutschland (Abbildung 1). Wird die Inzidenz des Lungenkarzinoms nach Geschlecht betrachtet, so ist es bei Männern der zweithäufigste sowie bei Frauen der dritthäufigste maligne Tumor [Schütte et al. 2022, Griesinger et al. 2022, RKI 2021, WHO 2022].

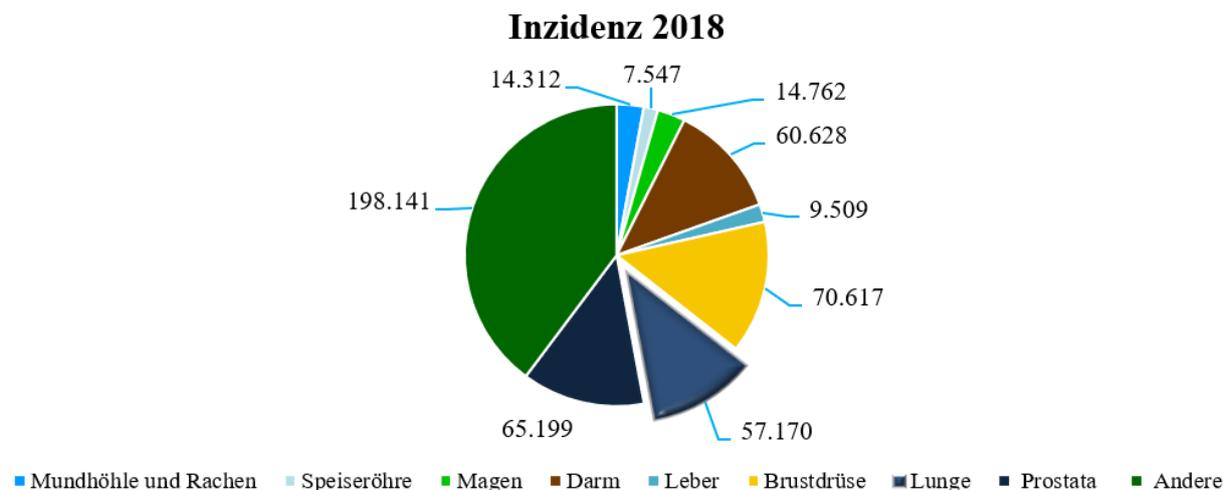


Abbildung 1: Inzidenz in Deutschland im Jahr 2018 über alle Altersgruppen hinweg

Quelle: Eigene Darstellung; erstellt auf Basis von [ZfKD 2022c]

Als Basis für die Inzidenz und die Prävalenz werden die Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Es wird die Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) ab einem Alter von 20 Jahren als repräsentativ für alle Erwachsenen mit einem Lungenkarzinom betrachtet und in den Berechnungen herangezogen. Die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen umfasst 10 Fälle, d. h. weniger als 0,02 % der Neuerkrankungen und wird daher in der Berechnung vernachlässigt [ZfKD 2022d].

Die Inzidenz des Lungenkarzinoms inkl. der Trachea (ICD-10 C33 bis C34) lag im Jahr 2018 für die Altersgruppe ≥ 20 Jahre bei 57.204 Fällen. Weniger als 0,1 % dieser Patientinnen und Patienten fielen unter den Diagnoseschlüssel ICD-10 C33 (bösartige Neubildungen der Trachea). Hingegen wiesen 57.156 der Patientinnen und Patienten (99,9 %) Tumore der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C34) auf. Die Überkategorie ICD-10 C33 bis C34 wird nachfolgend für die Inzidenz ergänzend dargestellt, um eine konsistente Darstellung zur Prävalenz zu ermöglichen, für welche nur eine Abfrage auf übergeordneter Ebene möglich ist (Tabelle 3-5) [ZfKD 2022e].

Tabelle 3-5: Lungenkarzinom (ICD-10 C34) und Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenz der Jahre 2013 bis 2018 in Deutschland, Altersgruppe 20 bis ≥ 85 Jahre

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
C34	55.734	56.285	57.487	57.633	58.492	57.156
C33 bis C34^a	55.799	56.358	57.574	57.717	58.601	57.204

a: Ergänzende Darstellung
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
 Quelle: [ZfKD 2022e]

Die Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) pro Altersgruppe hängt vom altersspezifischen Erkrankungsrisiko sowie von der Altersstruktur der Bevölkerung ab. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (91 %) ist älter als 55 Jahre. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist am höchsten im Alter von 60 bis 84 Jahren (Abbildung 2). Das höchste Erkrankungsrisiko liegt bei Männern in der Altersgruppe 60 bis 84 Jahre und bei Frauen in der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre [RKI 2021].

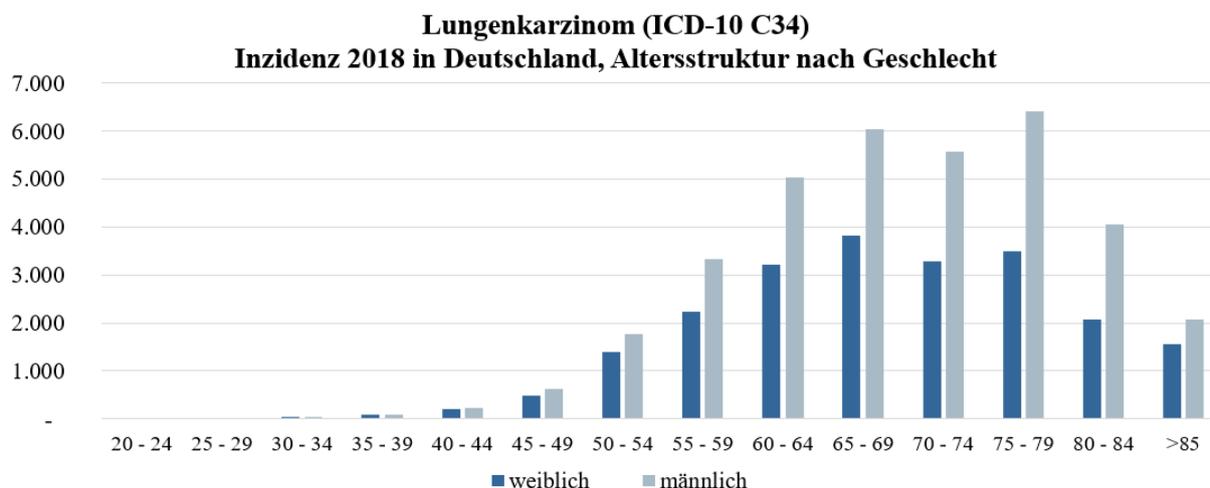


Abbildung 2: Lungenkarzinom (ICD-10 C34), Inzidenz 2018 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [ZfKD 2022d]

Die Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) bei Frauen (> 20 Jahren) erhöhte sich über die Jahre 2013 bis 2018 um 11,3 %. Bei Männern (> 20 Jahren) reduzierte sich hingegen die Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) im gleichen Zeitraum um 2,2 %. Dies entspricht einer gemittelten jährlichen Wachstumsrate bei Erwachsenen über 20 Jahren von 2,5 % bei Frauen und -0,3 % bei Männern [Amgen 2022c]. Entsprechend stieg der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtpopulation über die Zeit (Tabelle 3-6). Diese unterschiedliche Entwicklung wird auf Veränderungen in den Rauchgewohnheiten zurückgeführt [DKG 2018c].

Über die letzten 5 Jahre (2013-2018) erhöhte sich die Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C34) für die Gesamtheit der inzidenten Fälle um 2,6 %, entsprechend einer gemittelten jährlichen Wachstumsrate von 0,7 % [Amgen 2022c, ZfKD 2022f].

Tabelle 3-6: Lungenkarzinom (ICD-10 C34), Inzidenz 2013 bis 2018 in Deutschland, Alter ≥ 20 bis ≥ 85 Jahre, Auftrennung nach Geschlecht

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Weiblich	19.673	20.204	21.020	21.574	21.826	21.895
% weiblich	35 %	36 %	37 %	37 %	37 %	38 %
Männlich	36.061	36.081	36.467	36.059	36.666	35.261
% männlich	65 %	64 %	63 %	63 %	63 %	62 %
Gesamt	55.734	56.285	57.487	57.633	58.492	57.156
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision						
Quelle: [Amgen 2022c, ZfKD 2022f]						

Prävalenz

Eine Abfrage der Prävalenz ist nur für das Lungenkarzinom inkl. der Trachea (ICD-10 C33 bis C34) in der Datenbank des ZfKD möglich. Da aber weniger als 0,1 % der inzidenten Patientinnen und Patienten dem Diagnoseschlüssel ICD-10 C33 (bösartige Neubildungen der Trachea) zugeordnet werden, wird die angegebene Prävalenz als repräsentativ angesehen.

Die 5-Jahres-Prävalenz (Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt [Stichtag: 31.12.2018] lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu erkrankt sind) bösartiger Tumorbildungen der Lunge inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34) lag im Jahr 2018 bei 91.678 Fällen (Tabelle 3-7). Die verfügbaren Daten stellen die Altersgruppe 0 bis 44 Jahre nur in aggregierter Form dar [ZfKD 2022g]. Da die Inzidenz der 0- bis 18-jährigen unter 0,1 % liegt, wird die vorliegende Prävalenz, analog zur Inzidenz, als repräsentativ für die Population der Erwachsenen betrachtet.

In den Jahren 2013 bis 2018 erhöhte sich die Prävalenz bei Frauen um 23,2 % und bei den Männern um 5,7 %. Dies resultiert in einer gemittelten jährlichen Wachstumsrate der prävalenten Fälle in den Jahren 2013 bis 2018 von 4,4 % bei Frauen, 1,1 % bei Männern und entsprechend 2,4 % über beide Geschlechter hinweg [Amgen 2022c].

Tabelle 3-7: Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), 5-Jahres-Prävalenz der Jahre 2013 bis 2018 in Deutschland, alle Altersgruppen

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Weiblich	30.551	32.090	34.003	35.645	36.887	37.634
% weiblich	37 %	38 %	39 %	40 %	40 %	41 %
Männlich	51.130	51.750	52.811	53.044	54.520	54.044
% männlich	63%	62 %	61 %	60 %	60 %	59 %
Gesamt	81.681	83.840	86.814	88.689	91.407	91.678
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision						
Quellen: [Amgen 2022c, ZfKD 2022h]						

Im Jahr 2018 lag der Anteil der Männer bei 59 % (5-Jahres-Prävalenz; ICD-10 C33 bis C34). In Gegensatz zum Anteil der männlichen Patienten stieg der Anteil an weiblichen Fällen über die Zeit an (Tabelle 3-7). Fast 90 % der prävalenten Patientinnen und Patienten sind älter als 55 Jahre (Abbildung 3).

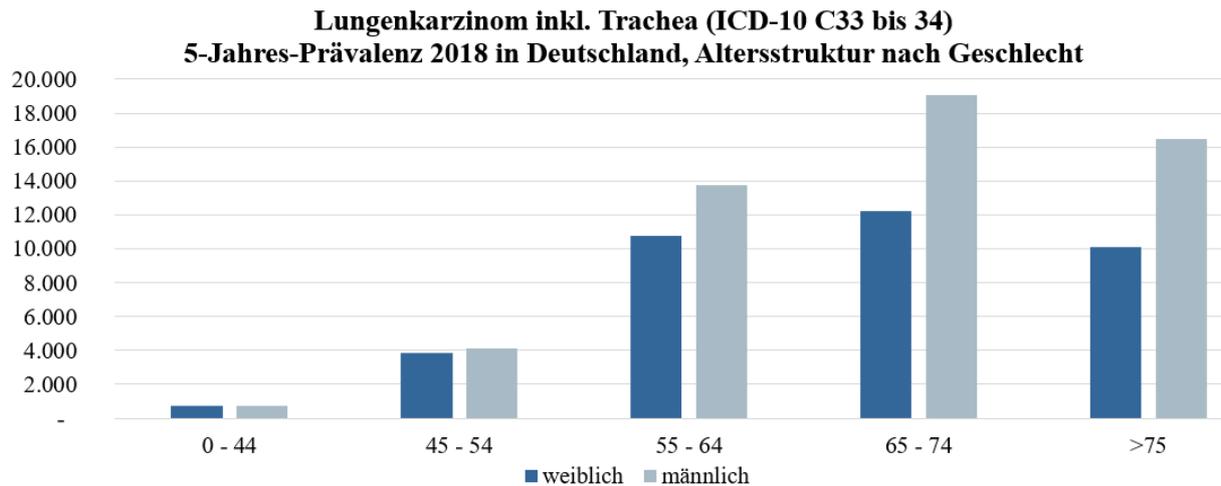


Abbildung 3: Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Prävalenz im Jahr 2018 in Deutschland, Altersstruktur nach Geschlecht

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [ZfKD 2022g]

Mortalität

Die Anzahl der Sterbefälle mit Bezug auf das Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in allen Altersklassen lag im Jahr 2019 bei 44.847 Fällen, davon 16.989 Frauen und 27.858 Männer (Tabelle 3-8) [ZfKD 2022i]. Das Lungenkarzinom ist damit die häufigste (ausgenommen der Kategorie „andere“) Tumorlokalisation an allen Krebssterbefällen (Abbildung 4).

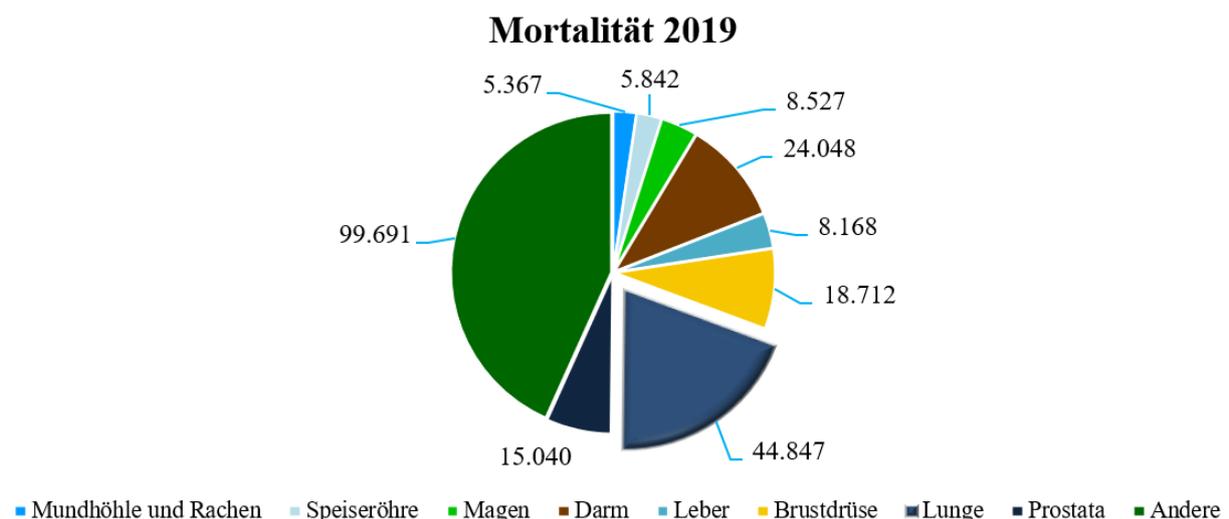


Abbildung 4: Mortalität in Deutschland im Jahr 2019 über alle Altersgruppen hinweg

Quelle: Eigene Darstellung; erstellt auf Basis von [ZfKD 2022b]

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des Lungenkarzinoms inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34) der Jahre 2017 und 2018 lag bei Männern bei 15 %, bei Frauen etwas höher bei 20 %. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, lag bei Männern bei 17 % und bei Frauen bei 22 %. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 12 % (Männer) bzw. 16 % (Frauen) angegeben [RKI 2021].

In der Altersgruppe der 0 bis 20-Jährigen wurde im Betrachtungsjahr 2019 nur ein Sterbefall mit Bezug auf das Lungenkarzinom (C34) gemeldet, weshalb im Folgenden die Mortalität ohne Einschränkung nach Altersgruppen dargestellt wird. In den Jahren 2014 bis 2019 ist die Mortalität bei Frauen um 9,5 % gestiegen, hingegen ist sie bei Männern um 5,7 % gesunken. Das gemittelte jährliche Wachstum der Mortalität zwischen 2014 bis 2019 lag dabei für Frauen bei 2,0 % pro Jahr, wohingegen sich die Mortalität der Männer um 1,0 % pro Jahr reduzierte. Über beide Geschlechter hinweg ist die Mortalität in den Jahren 2014 bis 2019 nahezu konstant geblieben (gemittelte jährliche Wachstumsrate von 0,02 % pro Jahr) [Amgen 2022c]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit Abstand die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste karzinombedingte Todesursache in Deutschland [Schütte et al. 2022, RKI 2021, GLOBOCAN 2020].

Tabelle 3-8: Lungenkarzinom (ICD-10 C34) und Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Mortalität der Jahre 2014 bis 2019 in Deutschland, alle Altersgruppen

		2014	2015	2016	2017	2018	2019
C34	Weiblich	15.513	15.870	16.471	16.368	16.503	16.989
	Männlich	29.536	29.354	29.305	28.663	28.350	27.858
	Gesamt	45.049	45.224	45.776	45.031	44.853	44.847
C33-C34^a	Weiblich	15.524	15.881	16.481	16.381	16.514	16.999
	Männlich	29.560	29.378	29.324	28.691	28.365	27.882
	Gesamt	45.084	45.259	45.805	45.072	44.879	44.881
a: Ergänzende Darstellung ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quellen: [Amgen 2022c, ZfKD 2022i]							

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

Inzidenz

Die Inzidenzdaten (ICD-10 C34; ≥ 20 Jahre) der Jahre 2013 bis 2018 gemäß ZfKD weisen auf ein jährliches Wachstum von 0,5 % pro Jahr hin [Amgen 2022c, ZfKD 2022f].

Der RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“ gibt eine Prognose zur Inzidenz für Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34) für das Jahr 2022 von 59.700 Fällen (25.000 Frauen, 34.700 Männer) an. Aufgrund des marginalen Anteils der inzidenten Fälle eines Karzinoms der Trachea (C33) wird diese Schätzung zur Inzidenz in die Vorausberechnung miteinbezogen. Die Prognose des RKI suggeriert ein Wachstum von 4,3 % über den Zeitraum von 2018 bis 2022 (14,0 % Frauen, -1,7 % Männer). Das daraus resultierende durchschnittliche Wachstum liegt bei 0,9 % pro Jahr (2,8 % Frauen, -0,3 % Männer) [Amgen 2022c]. Das vom RKI prognostizierte Wachstum liegt somit höher als das bisher berechnete Wachstum von 0,5 % der Jahre 2013 bis 2018 [RKI 2021].

Die Inzidenz des NSCLC korreliert mit dem Raucherstatus der Patientinnen und Patienten. Die Entwicklung der Anzahl der Raucherinnen und Raucher verläuft gegensätzlich zur Entwicklung der Bevölkerung. Basierend auf den Mikrozensus 2009, 2013 und 2017 veröffentlicht die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes Daten zur Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent) untergliedert in Jahre, Alter und Geschlecht [GBE des Bundes 2018]. Um die Entwicklung in der Zielpopulation möglichst repräsentativ zu beschreiben, wurden die Altersgruppen ab 50 Jahre betrachtet.

- Die Population der Raucherinnen und Raucher ab 50 Jahre nimmt für den Zeitraum 2009 bis 2013 um ca. 1,4 % pro Jahr zu und reduziert sich über den Zeitraum 2013 bis 2017 um 0,3 % pro Jahr [GBE des Bundes 2018].
- Die Population der Raucherinnen und Raucher, die älter als 55 Jahre sind, nimmt für den Zeitraum 2009 bis 2013 um ca. 2,1 % pro Jahr und für den Zeitraum von 2013 bis 2017 um ca. 0,6 % pro Jahr zu [GBE des Bundes 2018].

Diese Entwicklung ist vermutlich das Ergebnis der im Jahr 2003 initiierten Antiraucher-Kampagnen. Es ist anzunehmen, dass die Reduktion des Rauchens auch zukünftig fortgesetzt wird [RKI 2021]. Der Einfluss von e-Zigaretten auf die Inzidenz des Lungenkarzinoms ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt und könnte dazu führen, dass die Inzidenz wieder steigen wird [DKFZ 2020]. Basierend auf diesen Aspekten erfolgt die konservative Annahme, dass sich die Anzahl der Raucherinnen und Raucher über den Zeitraum 2017 bis 2027 weiter so entwickelt wie in der Vergangenheit. In Bezug auf den Zeitraum der ZfKD-Daten 2013 bis 2018 wächst die Population der Raucherinnen und Raucher (Altersgruppe 55 Jahre und mehr) um ca. +0,6 % pro Jahr. Das Wachstum der nachkommenden Population der Raucherinnen und Raucher (Altersgruppe 50 Jahre und mehr) reduziert sich um 0,3 % pro Jahr. Entsprechend reduziert sich die Wachstumsrate der Population der Raucherinnen und Raucher und damit einhergehend die Inzidenz der Zielpopulation. Berücksichtigt man diesen Rückgang im durchschnittlichen jährlichen Wachstum der Jahre 2013 bis 2018 ist daher anzunehmen, dass sich die Zielpopulation um ungefähr 0,3 % pro Jahr reduziert [Amgen 2022c].

Der Korridor der möglichen Inzidenz für die Jahre 2018 bis 2027 liegt entsprechend zwischen der RKI-Prognose (oberer Wert: +0,9 %) und der Entwicklung der Inzidenz auf Grund des veränderten Rauchverhaltens (unterer Wert: -0,3 %).

Tabelle 3-9: Entwicklung des Rauchverhaltens beim Lungenkarzinom (ICD-10 C34), RKI-Prognose des Lungenkarzinoms inkl. Trachea (ICD-10 C33 bis C34), Inzidenzprojektion der Jahre 2017 bis 2027 in Deutschland, alle Altersgruppen

Jahr	Entwicklung des Rauchverhaltens: -0,3 %	RKI Prognose: +0,9 %
2017	58.492	58.601
2018	57.156	57.204
2019	57.010	57.700
2020	56.865	58.200
2021	56.720	58.705
2022	56.575	59.213
2023	56.431	59.727
2024	56.287	60.244
2025	56.143	60.767
2026	56.000	61.293
2027	55.857	61.825

GBE: Gesundheitsberichtserstattung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.
Quellen: [GBE des Bundes 2018, Amgen 2022c, ZfKD 2022f]

Prävalenz

Mit der Einführung der Immuntherapien seit 2015 bzw. 2016 hat sich das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der NSCLC-Patientinnen und -Patienten signifikant verbessert [BMS 2022, MSD 2022]. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die Prävalenz seither gewachsen ist. Die Einführung der Immuntherapien in der Erstlinientherapie (Jahr 2017) bedingte das erhöhte Wachstum der Prävalenz und wird sich voraussichtlich über die Zeit wieder auf das Niveau des Wachstums der Inzidenz einpendeln.

Eine Prognose der Prävalenz für die Jahre nach 2016 liegt seitens des RKI nicht vor [RKI 2021]. Daher wird auf eine Projektion der Prävalenz verzichtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sotorasib – Teilpopulation B nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	68 bis 148	60 bis 130
Sotorasib – Teilpopulation C nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	476 bis 1.035	420 bis 910
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1. Quelle: [G-BA 2022c]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der G-BA leitet im Beschluss über die Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie zu Sotorasib vom 04.08.2022 folgende GKV-Patientenzahlen her [G-BA 2022c]:

- Patientenpopulation B: 60 bis 130 Patientinnen und Patienten
- Patientenpopulation C: 420 bis 910 Patientinnen und Patienten

Aufgrund der Aktualität der vorliegenden Berechnungen sowie des Beschlusses wird die vom G-BA angegebene GKV-Populationsgröße herangezogen.

Tabelle 3-11: GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet je Teilpopulation – Herleitung auf Basis der Tragenden Gründe des G-BA

	Anteil in %	Anzahl Patientinnen und Patienten
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom ICD-10 C33 bis C34	100 %	60.333
Patientinnen und Patienten mit NSCLC	73,6 % bis 83,6 %	44.405 bis 50.439
Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose	51,8 % bis 61,6 %	23.002 bis 31.070
Patientinnen und Patienten im Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in das Stadium IV progredieren	-	5.866 bis 8.364
Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV	-	28.868 bis 39.434
Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie	76,9 % bis 96,1 %	22.200 bis 37.896
Patientinnen und Patienten mit einer KRAS G12C-Mutation	11,0 % bis 14,0 %	2.442 bis 5.306
Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie	38,7 % bis 45,9 %	635 bis 1.379
GKV-Zielpopulation	88,3 %	561 bis 1.218
Teilpopulation B nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	10,7 %	60 bis 130
Teilpopulation C nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie	75,0 %	420 bis 910
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 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. Quelle: [G-BA 2022a]		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sotorasib Teilpopulation B	Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Beträchtlich	60 bis 130
Sotorasib Teilpopulation C	Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie		420 bis 910
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. Quelle: [G-BA 2022a]			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patientinnen und Patienten der vom G-BA befristeten Teilpopulationen B und C in der GKV innerhalb des Anwendungsgebiets. Für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, gab es vor Zulassung von Sotorasib keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Therapien im Anwendungsgebiet.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1 wurden Angaben aus nationalen und internationalen Leitlinien sowie weitere relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur zum Lungenkarzinom und dem Rauchverhalten in der Bevölkerung herangezogen.

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes in Abschnitt 3.2.2 beruht auf Angaben aus nationalen und internationalen Leitlinien sowie relevanter Primärliteratur.

Die Beschreibung der Inzidenz und der Prävalenz für das Lungenkarzinom in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 basiert vorwiegend auf Datenbankabfragen des ZfKD und Angaben aus dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017 / 2018“. Zusätzlich wurden nationale Leitlinien sowie die Gesundheitsberichterstattung des Bundes zum Rauchverhalten in der Bevölkerung herangezogen.

Für die Angaben zur Zielpopulation und der Patientinnen und Patienten mit therapeutischen Zusatznutzen in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe des G-BA zu Sotorasib vom 04.08.2022 verwiesen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [online]. Stand: 17.09.2021. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/> [Zugriff: 31.08.2022]. 2021.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen für das Jahr 2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022a.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs gesamt. Mortalität, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022b.
4. Schütte, W., Gütz, S., Nehls, W. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL. [online]. Stand: 11.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.0.pdf [Zugriff: 15.11.2022]. 2022.
5. McNeill, A. Tobacco or health in the European union - past, present and future. [online]. Stand: 10.2004. URL: https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/tobacco/documents/tobacco_fren.pdf [Zugriff: 30.08.2022]. 2004.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 982. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. Abschlussbericht S19-02 [online]. Stand: 19.10.2020. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s19-02-lungenkrebscreening-mittels-niedrigdosis-computertomografie.12379.html> [Zugriff: 14.06.2022]. 2020.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004; 83: 1-1438.

8. GBE-Bund. Verteilung der Bevölkerung nach ihrem Rauchverhalten (in Prozent): Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Rauchverhalten [online]. Stand: 01.08.2018. 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 [Zugriff: 29.11.2022]. 2018.
9. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Tabakatlas Deutschland 2020 [online]. Stand: 07.10.2020. URL: <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publicationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020.pdf?m=1606813115&> [Zugriff: 14.06.2022]. 2020.
10. Griesinger, F., Absenger, G., Eberhardt, W., Eichhorn, M., Früh, M. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 29.11.2022]. 2022.
11. World Health Organization (WHO). WHO Framework Convention on Tobacco Control 2003: Updated reprint 2004, 2005 [online]. Stand: 27.02.2005. URL: <https://fctc.who.int/who-fctc/overview#:~:text=WHO%20Framework%20Convention%20on%20Tobacco%20Control%20overview&text=The%20WHO%20Framework%20Convention%20on,force%20on%2027%20February%202005.> [Zugriff: 14.06.2022]. 2005.
12. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 29.11.2022]. 2021.
13. Gierada, D. S., Black, W. C., Chiles, C., Pinsky, P. F., Yankelevitz, D. F. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Evidence from 2 Decades of Study. *Radiol Imaging Cancer* 2020; 2(2): e190058.
14. National Lung Screening Trial (NLST) Research Team, Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D., Black, W. C. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
15. Hardtstock, F., Myers, D., Li, T., Cizova, D., Maywald, U. et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 260.
16. Nations, J. A., Brown, D. W., Shao, S., Shriver, C. D., Zhu, K. Comparative Trends in the Distribution of Lung Cancer Stage at Diagnosis in the Department of Defense Cancer Registry and the Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1989-2012. *Mil Med* 2020; 185(11-12): e2044-e2048.
17. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Positionspapier. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie. zielgerichtet – integriert. Januar 2019 [online]. Stand: 01.2019. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf> [Zugriff: 14.06.2022]. 2019.
19. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H. 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.
20. Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V. W. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12): 1675-1684.
21. Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(11): 1515-1522.
22. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Crowley, J., Ball, D., Kim, J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 990-1003.
23. Brainard, J., Farver, C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. *Mod Pathol* 2019; 32(Suppl 1): 16-26.
24. Eichhorn, F., Harms, A., Warth, A., Muley, T., Winter, H. et al. PD-L1 expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2018; 118: 76-82.
25. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9): 1243-1260.
26. Warth, A. Diagnose, Prognose und Prädiktion nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome. *Der Pathologe* 2015; 36 Suppl 2: 194-200.
27. Righi, L., Vavala, T., Rapa, I., Vatrano, S., Giorcelli, J. et al. Impact of non-small-cell lung cancer-not otherwise specified immunophenotyping on treatment outcome. *J Thorac Oncol* 2014; 9(10): 1540-1546.
28. Skov, B. G., Rorvig, S. B., Jensen, T. H. L., Skov, T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol* 2020; 33(1): 109-117.
29. Ghimessy, A., Radeczky, P., Laszlo, V., Hegedus, B., Renyi-Vamos, F. et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39(4): 1159-1177.

30. Uras, I. Z., Moll, H. P., Casanova, E. Targeting KRAS Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12).
31. Gainor, J. F., Varghese, A. M., Ou, S. H., Kabraji, S., Awad, M. M. et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4273-4281.
32. Passiglia, F., Malapelle, U., Del Re, M., Righi, L., Pagni, F. et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges. *Eur J Cancer* 2020; 137: 57-68.
33. Scheffler, M., Ihle, M. A., Hein, R., Merkelbach-Bruse, S., Scheel, A. H. 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.
34. Burns, T. F., Borghaei, H., Ramalingam, S. S., Mok, T. S., Peters, S. 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.
35. Imielinski, M., Berger, A. H., Hammerman, P. S., Hernandez, B., Pugh, T. J. et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6): 1107-1120.
36. Lee, B., Lee, T., Lee, S. H., Choi, Y. L., Han, J. Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers. *Oncotarget* 2016; 7(17): 23874-23884.
37. Li, S., Li, L., Zhu, Y., Huang, C., Qin, Y. et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *Br J Cancer* 2014; 110(11): 2812-2820.
38. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). ONKO Internetportal: Lungenkrebs, Bronchialkarzinom - Erkrankungsverlauf [online]. Stand: 04.07.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/erkrankungsverlauf-bei-lungenkrebs.html> [Zugriff: 14.06.2022]. 2018a.
39. Herbst, R. S., Morgensztern, D., Boshoff, C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018; 553(7689): 446-454.
40. Basumallik, N., Agarwal, M. Small Cell Lung Cancer. StatPearls. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. Treasure Island (FL). 2022.
41. Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., Wong, K. K. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(8): 535-546.
42. Eberle, A., Jansen, L., Castro, F., Krilaviciute, A., Luttmann, S. et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 90(3): 528-533.

43. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Kennzahlenauswertung 2021. Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019 [online]. Stand: 30.07.2021. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> [Zugriff: 14.06.2022]. 2021.
44. Hamilton, W., Peters, T. J., Round, A., Sharp, D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60(12): 1059-1065.
45. Koo, M. M., Swann, R., McPhail, S., Abel, G. A., Elliss-Brookes, L. et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol* 2020; 21(1): 73-79.
46. Rivera, M. P., Mehta, A. C., Wahidi, M. M. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e142S-e165S.
47. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.
48. Choi, S., Ryu, E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018; 27(1).
49. Cleeland, C. S. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007(37): 16-21.
50. Iyer, S., Taylor-Stokes, G., Roughley, A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 2013; 81(2): 288-293.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_TrG.pdf [Zugriff: 14.06.2022]. 2016.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung). [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf [Zugriff: 14.06.2022]. 2017.
53. Amgen. Health-Related Quality of Life (HRQoL) of advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with mutated or unmutated KRAS gene treated in routine care in Germany and France. Data on file. Stand: 31.01.2022. 2022a.

54. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022b.
55. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). ONKO Internetportal: Lungenkrebs rechtzeitig erkennen. Symptome: Welche Beschwerden verursacht Lungenkrebs? [online]. Stand: 04.07.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/frueherkennung.html> [Zugriff: 14.06.2022]. 2018b.
56. Moore, A. R., Rosenberg, S. C., McCormick, F., Malek, S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(8): 533-552.
57. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2022 – December 02, 2022 [online]. Stand: 02.12.2022. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> [Zugriff: 06.12.2022]. 2022.
58. Mazieres, J., Tomasini, P., Lusque, A., Boucekine, M., Gautschi, O. et al. 1279P Impact of KRAS mutations and subtypes on efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2020; 31: S826-S827.
59. Frost, N., Kollmeier, J., Vollbrecht, C., Grah, C., Matthes, B. et al. KRAS(G12C)/TP53 co-mutations identify long-term responders to first line palliative treatment with pembrolizumab monotherapy in PD-L1 high ($\geq 50\%$) lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(2): 737-752.
60. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO). Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315, Quartalsbericht Q2/2022. Stand: 30.06.2022. 2022.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-279. AMG-510 zur Behandlung des vorbehandelten und lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit KRAS p.G12C-Mutation. Stand: 28.02.2020. 2020.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf [Zugriff: 23.08.2022]. 2022a.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Sotorasib [online]. Stand: 27.06.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-799/2022-06-27_Wortprotokoll_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 15.08.2022]. 2022b.

64. Nakajima, E. C., Ren, Y., Vallejo, J. J., Akinboro, O., Mishra-Kalyani, P. S. et al. Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): 9001-9001.
65. McCormick, F. K-Ras protein as a drug target. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94(3): 253-258.
66. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public assessment report: Lumykras [online]. Stand: 11.11.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 13.05.2022]. 2021.
67. World Health Organization (WHO). Cancer: Key facts [online]. Stand: 03.02.2022. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Zugriff: 14.06.2022]. 2022.
68. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs gesamt. Inzidenz, Fallzahlen für das Jahr 2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022c.
69. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen für das Jahr 2018 in Deutschland, nach Geschlecht und Altersgruppe. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022d.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2013-2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022e.
71. Amgen. Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Sotorasib. 2022c.
72. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Rauchen - Zahlen und Fakten [online]. Stand: 23.05.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/rauchen-zahlen-und-fakten.html> [Zugriff: 14.06.2022]. 2018c.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2013-2018 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022f.

74. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2008-2018 in Deutschland, nach Altersgruppen und Geschlecht. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022g.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2013-2018 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022h.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34), Lunge und Bronchien (C34). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 2014-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 14.06.2022]. 2022i.
77. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) World Health Organization (WHO) und International Agency for Research on Cancer (IARC). Lung Cancer: The Global Cancer Observatory [online]. Stand: 12.2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> [Zugriff: 14.06.2022]. 2020.
78. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
79. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 15.08.2022]. 2022c.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	960 mg 1 x täglich, oral	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
Nivolumab (Opdivo®)		240 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1	1
Pembrolizumab (Keytruda®)		200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v. oder 400 mg 1 x pro 42-Tage-Zyklus, i.v.	17,4 oder 8,7	1
Atezolizumab (Tecentriq®)		840 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1	1
		1.200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
	1.680 mg 1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4	1
		200 mg 20 x pro 21-Tage-Zyklus, oral (2 x täglich an den Tagen 2 bis 21)	17,4 (348 Tage: je 20 Tage in 17,4 Zyklen)	20
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	40 mg 1 x täglich, oral	365	1
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		Siehe Teilpopulation B		
Erlotinib (Erlotinib Hexal)		150 mg 1 x täglich, oral	365	1
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)		Siehe Teilpopulation B		
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Ramucirumab (Cyramza®)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus i.v.	17,4	1
		10 mg/kg KG 1 x pro 21-Tage-Zyklus i.v.	17,4	1
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef®)		Siehe Teilpopulation B		
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich, i.v.	52,1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; 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> <p>Quellen: [Amgen 2022a, AxioNovo 2019, Boehringer Ingelheim 2021a, Boehringer Ingelheim 2021b, BMS 2022, Eli Lilly 2022, Hexal 2020, Merck Sharp & Dohme B. V. 2022, Puren Pharma 2022, Roche 2022, STADAPHARM 2021]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-13 bezieht sich auf Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, gemäß der Zulassung von Sotorasib [Amgen 2022a].

Gemäß Befristung des G-BA wird nachfolgend ausschließlich Bezug auf die Teilpopulationen B und C genommen [G-BA 2022]:

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

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

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

Für die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs nach Körpergewicht (KG) und Körperoberfläche (KOF) wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017 ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres KG von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere KOF von 1,9 m² [Du Bois und Du Bois 1989, GBE-Bund 2018].

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel [PUREN Pharma 2022].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

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

Nivolumab (Opdivo®)

In 14-tägigen Zyklen wird Nivolumab in der Dosierung von 240 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 26,1 Zyklen bzw. Behandlungen mit Nivolumab [BMS 2022].

Pembrolizumab (Keytruda®)

In 21-tägigen oder 42-tägigen Zyklen wird Pembrolizumab in der Dosierung 200 mg oder 400 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen oder 8,7 Zyklen bzw. Behandlungen mit Pembrolizumab [Merck Sharp & Dohme B. V. 2022].

Atezolizumab (Tecentriq®)

In 14-tägigen, 21-tägigen oder 28-tägigen Zyklen wird Atezolizumab in der Dosierung 840 mg, 1.200 mg oder 1.680 mg einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen

Zeitraum von einem Jahr 26,1, 17,4 oder respektive 13 Zyklen bzw. Behandlungen mit Atezolizumab [Roche 2022].

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel [PUREN Pharma 2022].

Nintedanib (Vargatef®)

In 21-tägigen Zyklen wird Nintedanib in der Dosierung 200 mg oral zweimal an den Tagen 2 bis 21 angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen mit jeweils 20 Behandlungen mit Nintedanib [Boehringer Ingelheim 2021b].

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif®)

Afatinib wird in der Dosierung 40 mg oral einmal täglich angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 365 Behandlungen mit Afatinib [Boehringer Ingelheim 2021a].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Hexal)

Erlotinib wird in der Dosierung 150 mg oral einmal täglich angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 365 Behandlungen mit Erlotinib [Hexal 2020].

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Siehe Teilpopulation B

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

In 21-tägigen Zyklen wird Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² KOF einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Docetaxel [PUREN Pharma 2022].

Ramucirumab (Cyramza®)

In 21-tägigen Zyklen wird Ramucirumab in der Dosierung 10 mg/kg KG einmal als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 17,4 Zyklen bzw. Behandlungen mit Ramucirumab [Eli Lilly 2022].

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Vinorelbin wird in der Dosierung 25 bis 30 mg/m² KOF einmal wöchentlich als i.v. Infusion angewendet. Entsprechend erfolgen über einen Zeitraum von einem Jahr 52,1 Zyklen bzw. Behandlungen mit Vinorelbin [AxioNovo 2019].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib			
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	960 mg 1 x täglich, oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		500 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
Nivolumab (Opdivo®)		240 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
		oder	oder
		400 mg 1 x pro 42-Tage-Zyklus, i.v.	8,7
Atezolizumab (Tecentriq®)		840 mg 1 x pro 14-Tage-Zyklus, i.v.	26,1
		1.200 mg 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
		1.680 mg 1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef®)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
		200 mg 20 x pro 21-Tage-Zyklus, oral (2 x täglich an den Tagen 2 bis 21)	348
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	40 mg 1 x täglich, oral	365
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		Siehe Teilpopulation B	
Erlotinib (Erlotinib Hexal)		150 mg 1 x täglich, oral	365
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)		Siehe Teilpopulation B	
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Ramucirumab (Cyramza®)		75 mg/m ² KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4
		10 mg/kg KG 1 x pro 21-Tage-Zyklus, i.v.	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Siehe Teilpopulation B	
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		25 bis 30 mg/m ² KOF 1 x wöchentlich, i.v.	52,1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; <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> <p>Quellen: [Amgen 2022a, AxioNovo 2019, Boehringer Ingelheim 2021a, Boehringer Ingelheim 2021b, BMS 2022, Eli Lilly 2022, Hexal 2020, Merck Sharp & Dohme B. V. 2022, PUREN Pharma 2022, Roche 2022, STADAPHARM 2021]</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Docetaxel wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

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

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab wird einmal pro 14-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 26,1 Zyklen mit insgesamt 26,1 Behandlungstagen pro Jahr [BMS 2022].

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab wird einmal pro 21-Tage-Zyklus oder mit doppelter Dosis einmal pro 42-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 oder 8,7 Zyklen mit insgesamt 17,4 oder 8,7 Behandlungstagen pro Jahr [Merck Sharp & Dohme B. V. 2022].

Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab wird entweder einmal pro 14-Tage-Zyklus, 21-Tage-Zyklus oder 28-Tage Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht respektive 26,1, 17,4 oder 13 Zyklen mit insgesamt 26,1, 17,4 oder 13,0 Zyklen Behandlungstagen pro Jahr [Roche 2022].

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

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Nintedanib (Vargatef®)

Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wird zweimal täglich an den Tagen 2 bis 21, d. h. an 20 Tagen pro 21-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 348 Behandlungstagen pro Jahr [Boehringer Ingelheim 2021b].

Teilpopulation C*Afatinib (Giotrif®)*

Afatinib wird kontinuierlich über 365 Tage pro Jahr verabreicht. Über einen Zeitraum von einem Behandlungsjahr entspricht dies 365 Behandlungstagen [Boehringer Ingelheim 2021a].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Hexal)

Erlotinib wird kontinuierlich über 365 Tage pro Jahr verabreicht. Über einen Zeitraum von einem Behandlungsjahr entspricht dies 365 Behandlungstagen [Hexal 2020].

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Siehe Teilpopulation B

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

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab wird einmal pro 21-Tage-Zyklus als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Ramucirumab (Cyramza®)

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel wird einmal pro 21-Tage-Zyklus angewendet. Dies entspricht 17,4 Zyklen mit insgesamt 17,4 Behandlungstagen pro Jahr [Eli Lilly 2022].

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Vinorelbin wird einmal wöchentlich als i.v. Infusion angewendet. Dies entspricht 52,1 Zyklen mit insgesamt 52,1 Behandlungstagen pro Jahr [AxioNovo 2019].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib (LUMYKRAS®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	365	960 mg	1 x 960 mg x 365 Tage = 350.400 mg 2.920 FTA à 120 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	17,4	142,5 mg	1 x 142,5 mg x 17,4 Zyklen = 2.479,5 mg 17,4 DSF à 160 mg ^a
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		17,4	950 mg	1 x 950,0 mg x 17,4 Zyklen = 16.530,0 mg 17,4 DSF à 1.000 mg
Nivolumab (Opdivo [®])		26,1	240 mg	1 x 240,0 mg x 26,1 Zyklen = 6.264,0 mg 52,2 DSF à 120 mg
Pembrolizumab (Keytruda [®])		17,4	200 mg	1 x 200,0 mg bzw.
		oder	oder	1 x 400,0 mg x 17,4 bzw. 8,7 Zyklen = 3.480,0 mg
Atezolizumab (Tecentriq [®])		8,7	400 mg	34,8 DSF à 100 mg
		26,1	840 mg	1 x 840,0 mg x 26,1 Zyklen = 21.924,0 mg 26,1 DSF à 840 mg
		17,4	1.200 mg	1 x 1.200,0 mg x 17,4 Zyklen = 20.880 mg 17,4 DSF à 1.200 mg
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef [®])		13,0	1.680 mg	1 x 1.680,0 mg x 13,0 Zyklen = 21.840 mg 26,0 DSF à 840 mg
		17,4	142,5 mg	1 x 142,5 mg x 17,4 Zyklen = 2.479,5 mg 17,4 DSF à 160 mg ^a
	348	200 mg (2 x täglich)	2 x 200,0 mg x 348,0 Zyklen = 139.200 mg 1.392 WKA à 100 mg	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Afatinib (Giotrif®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	365	40 mg	1 x 40,0 mg x 365 Tagen = 14.600 mg 365 FTA à 40 mg
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)		Siehe Teilpopulation B		
Erlotinib (Erlotinib Hexal)		365	150 mg	1 x 150,0 mg x 365 Tagen = 54.750,0 mg 365 FTA à 150 mg
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)		Siehe Teilpopulation B		
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Ramucirumab (Cyramza®)		17,4	142,5 mg	1 x 142,5 mg x 17,4 Zyklen = 2.479,5 mg 17,4 DSF à 160 mg ^a
		17,4	770 mg	1 x 770,0 mg x 17,4 Zyklen = 13.398,0 mg 17,4 DSF à 500 mg 52,2 DSF à 100 mg
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo) + Nintedanib (Vargatef®)		Siehe Teilpopulation B		
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		52,1	47,5 mg bis 57 mg	1 x 47,5 mg x 52,1 Zyklen bzw. 1 x 57,0 mg x 52,1 Zyklen = 2.474,8 mg - 2.969,7 mg 52,1 DSF à 50 mg – 52,1 DSF à 50 mg 52,1 DSF à 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017, ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres Körpergewicht von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere Körperoberfläche von 1,9 m² [Du Bois und Du Bois 1989, GBE-Bund 2018].</p> <p>a: Für die Kostenberechnung von Docetaxel wird die wirtschaftlichste Stückelung von 34,8 DSF mit jeweils 80 mg herangezogen.</p> <p>DSF: Durchstechflasche / Durchstechflaschen; FTA: Filmtablette; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1; WKA: Weichkapseln.</p> <p>Quellen: [Amgen 2022a, AxioNovo 2019, Boehringer Ingelheim 2021a, Boehringer Ingelheim 2021b, BMS 2022, Eli Lilly 2022, Hexal 2020, Merck Sharp & Dohme B. V. 2022, PUREN Pharma 2022, Roche 2022, STADAPHARM 2021]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs nach KG und KOF wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Basierend auf dem Mikrozensus von 2011 mit einer Hochrechnung ab 2013 bis 2017 ergibt sich für einen durchschnittlichen Erwachsenen ein mittleres KG von 77 kg und unter Berücksichtigung der Dubois-Formel eine mittlere KOF von 1,9 m² [Du Bois und Du Bois 1989, GBE-Bund 2018].

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Fachinformation für Sotorasib empfiehlt eine tägliche Gabe von 960 mg an 365 Behandlungstagen [Amgen 2022a].

Die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Packung für die Gabe von 960 mg enthält 240 Filmtabletten (FTA) mit 120 mg Sotorasib. Insgesamt werden pro Jahr 2.920 FTA mit jeweils 120 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 350.400 mg Sotorasib.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt für die Monotherapie eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus [PUREN Pharma 2022]. Für Erwachsene mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg einem Verbrauch von einer Durchstechflasche (DSF) mit 160 mg Docetaxel. Insgesamt werden pro Jahr 2.479,5 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 160 mg (bzw. 34,8 DSF mit jeweils 80 mg als preisgünstigere Variante in der Kostenberechnung) verbraucht.

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

Die Fachinformation für Pemetrexed empfiehlt eine Dosis von 500 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus [STADAPHARM 2021]. Für Erwachsene mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 950 mg Pemetrexed an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 950 mg Pemetrexed einem Verbrauch von einer DSF mit 1.000 mg. Insgesamt werden pro Jahr 16.530 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 1.000 mg verbraucht.

Nivolumab (Opdivo®)

Die Fachinformation für Nivolumab empfiehlt eine Dosis von 240 mg pro 14-Tage-Zyklus [BMS 2022].

Dies entspricht für die Gabe von 240 mg Nivolumab einem Verbrauch von zwei DSF mit 120 mg. Insgesamt werden pro Jahr 6.264 mg, entsprechend 52,2 DSF mit jeweils 120 mg verbraucht.

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Fachinformation für Pembrolizumab empfiehlt eine Dosis von entweder 200 mg pro 21-Tage-Zyklus oder 400 mg pro 42-Tage-Zyklus [Merck Sharp & Dohme B. V. 2022].

Dies entspricht für die Gabe von 200 mg bis 400 mg Pembrolizumab einem Verbrauch von zwei bis vier DSF mit jeweils 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 3.480 mg, entsprechend 34,8 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht.

Atezolizumab (Tecentriq®)

Die Fachinformationen für Atezolizumab empfiehlt eine Dosis von entweder 840 mg pro 14-Tage-Zyklus, 1.200 mg pro 21-Tage-Zyklus oder 1.680 mg pro 28-Tage-Zyklus [Roche 2022].

Dies entspricht für die Gabe von 840 mg einem Verbrauch von einer DSF mit 840 mg, bei einer Gabe von 1.200 mg Atezolizumab einem Verbrauch von einer DSF mit 1.200 mg und bei einer Gabe von 1.680 mg einem Verbrauch von zwei DSF mit 840 mg. Insgesamt werden pro Jahr 21.924,0 mg, entsprechend 26,1 DSF mit jeweils 840 mg für die Behandlungen mit 840 mg pro 14-Tage-Zyklus verbraucht. Für die Behandlungen mit 1.200 mg pro 21-Tage-Zyklus werden 20.880 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 1.200 mg verbraucht. Bei einer Behandlung mit 1.680 mg pro 28-Tage-Zyklus werden 21.840 mg, entsprechend 26 DSF mit jeweils 1.680 mg verbraucht.

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

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus [PUREN Pharma 2022]. Für Erwachsene mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg Docetaxel an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 2.479,5 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 160 mg (bzw. 34,8 DSF mit jeweils 80 mg als preisgünstigere Variante in der Kostenberechnung) verbraucht.

Nintedanib (Vargatef®)

Die Fachinformation für Nintedanib empfiehlt eine Dosis von zweimal täglich 200 mg an den Tagen 2 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus [Boehringer Ingelheim 2021b]. Dies ergibt eine Dosis von 400 mg an 348 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 400 mg Nintedanib einem Verbrauch von vier Weichkapseln (WKA) mit 100 mg Nintedanib. Insgesamt werden pro Jahr 1.392 WKA verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 139.200 mg Nintedanib.

Teilpopulation C*Afatinib (Giotrif®)*

Die Fachinformation für Afatinib empfiehlt eine Dosis von 40 mg pro Tag [Boehringer Ingelheim 2021a].

Dies entspricht für die Gabe von 40 mg Afatinib einem Verbrauch von einer Tablette mit 40 mg Afatinib. Insgesamt werden pro Jahr 365 FTA mit jeweils 40 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 14.600 mg Afatinib.

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Hexal)

Die Fachinformation für Erlotinib empfiehlt eine Dosis von 150 mg pro Tag [Hexal 2020].

Dies entspricht für die Gabe von 150 mg Erlotinib einem Verbrauch von einer FTA mit 150 mg Erlotinib. Insgesamt werden pro Jahr 365 FTA mit jeweils 150 mg verbraucht. Dies resultiert in einem Jahresverbrauch von 54.750 mg Erlotinib.

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Siehe Teilpopulation B

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

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

Die Fachinformation für Docetaxel empfiehlt eine Dosis von 75 mg/m² KOF pro 21-Tage-Zyklus [PUREN Pharma 2022]. Für Erwachsene mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 142,5 mg an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 142,5 mg Docetaxel einem Verbrauch von einer DSF mit 160 mg. Insgesamt werden pro Jahr 2.479,5 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 160 mg (bzw. 34,8 DSF mit jeweils 80 mg als preisgünstigere Variante in der Kostenberechnung) verbraucht.

Ramucirumab (Cyramza®)

Die Fachinformation für Ramucirumab empfiehlt eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus [Eli Lilly 2022]. Für Erwachsene mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 770 mg an 17,4 Tagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 770 mg Ramucirumab einem Verbrauch von einer DSF mit 500 mg und drei DSF mit 100 mg. Insgesamt werden pro Jahr 13.398,0 mg, entsprechend 17,4 DSF mit jeweils 500 mg und 52,2 DSF mit jeweils 100 mg verbraucht.

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Fachinformation für Vinorelbin empfiehlt für die Monotherapie eine wöchentliche Dosis von 25 bis 30 mg/m² KOF [AxioNovo 2019]. Für Erwachsene mit einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² ergibt sich somit ein Verbrauch von 47,5 mg bis 57 mg Vinorelbin an 52,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Dies entspricht für die Gabe von 47,5 mg einem Verbrauch von einer DSF mit 50 mg und für die Gabe von 57 mg jeweils einer DSF mit 50 mg und 10 mg. Insgesamt werden pro Jahr 2.474,8 mg bis 2.969,7 mg, entsprechend 52,1 DSF mit jeweils 50 mg bis 52,1 DSF mit jeweils 50 mg und 52,1 DSF mit jeweils 10 mg verbraucht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib		
Sotorasib (LUMYKRAS®)	120 mg FTA, N2 (240 Stück) PZN: 17562794	10.547,41 ^a 9.946,57 [1,77 ^b ; 599,07 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie		
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)	80 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11354190	415,86 394,89 [1,77 ^b ; 19,20 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)	1.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, N1 (1 Stück) PZN: 15416048	2.239,34	2.130,77 [1,77 ^b ; 106,80 ^d]
Nivolumab (Opdivo [®])	120 mg Infusionslösungskonzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 17197047	1.546,93	1.460,11 [1,77 ^b ; 85,05 ^c]
Pembrolizumab (Keytruda [®])	100 mg Infusionslösungskonzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 10749897	3.035,99	2.864,12 [1,77 ^b ; 170,10 ^c]
Atezolizumab (Tecentriq [®])	1.200 mg Infusionslösungskonzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 11306050	4.151,65	3.916,07 [1,77 ^b ; 233,81 ^c]
	840 mg Infusionslösungskonzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 14239957	2.923,44	2.758,00 [1,77 ^b ; 163,67 ^c]
Nintedanib (Vargatef [®])	100 mg Weichkapseln, N3 (120 Stück) PZN: 14323391	2.761,26	2.759,49 [1,77 ^b ; 0,00]
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Afatinib (Giotrif [®])	40 mg FTA, N1 (28 Stück) PZN: 02484367	2.515,23	2.373,11 [1,77 ^b ; 140,35 ^c]
Pemetrexed (Pemetrexed Stada)	Siehe Teilpopulation B		
Erlotinib (Erlotinib Hexal)	150 mg FTA, N1 (30 Stück) PZN: 16121295	880,24 ^e	809,74 [1,77 ^b ; 68,73 ^f]
Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)	Siehe Teilpopulation B		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ramucirumab (Cyramza®)	500 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 (1 Stück) PZN: 10852299	2.141,31	2.020,54 [1,77 ^b ; 119,00 ^c]
	100 mg Infusionslösungs-konzentrat, N1 PZN: 10852282	441,14	415,57 [1,77 ^b ; 23,80 ^c]
Nintedanib (Vargatef®)	Siehe Teilpopulation B		
Vinorelbin (Vinorelbin axios)	50 mg Infusionslösungs-konzentrat, N2 (10 Stück) PZN: 10837615	1.424,53	1.355,69 [1,77 ^b ; 67,07 ^d]
	10 mg Infusionslösungs-konzentrat, N2 (10 Stück) PZN: 10837590	293,98	278,79 [1,77 ^b ; 13,42 ^d]
<p>Datenstand: 15.11.2022</p> <p>a: Dargestellt ist der Preis mit Stand zum 15. November 2022. Seit 01. Januar 2023 gilt für Sotorasib ein Packungspreis abzüglich aller Rabatte von 4.352,73 € (1,77 €; 466,34 € [12 % vom Herstellerabgabepreis]), welcher zum Zeitpunkt der Kostenrecherche noch nicht verfügbar war.</p> <p>b: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €</p> <p>c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Arzneimittel.</p> <p>d: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel.</p> <p>e: Festbetrag der Stufe 1</p> <p>f: Theoretischer Rabatt auf Basis des Herstellerabgabepreises.</p> <p>AMG: Arzneimittelgesetz; FTA: Filmtablette; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N: Normgröße; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.</p> <p>Quelle: [Lauer-Fischer 2022a, Lauer-Fischer 2022b, Lauer-Fischer 2022c, Lauer-Fischer 2022d, Lauer-Fischer 2022e, Lauer-Fischer 2022f, Lauer-Fischer 2022g, Lauer-Fischer 2022h, Lauer-Fischer 2022i, Lauer-Fischer 2022j, Lauer-Fischer 2022k, Lauer-Fischer 2022l, Lauer-Fischer 2022m, Lauer-Fischer 2022n]</p>			

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

Die Apothekenverkaufspreise für die ZVTs wurden der Lauer-Taxe entnommen und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 19 % [Lauer-Fischer 2022a, Lauer-Fischer 2022b, Lauer-Fischer 2022c, Lauer-Fischer 2022d, Lauer-Fischer 2022e, Lauer-Fischer 2022f, Lauer-Fischer 2022g, Lauer-Fischer 2022h, Lauer-Fischer 2022i, Lauer-Fischer 2022j, Lauer-Fischer 2022k, Lauer-Fischer 2022l, Lauer-Fischer 2022m, Lauer-Fischer 2022n]. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) wurden gemäß § 130 und

§130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS® 120 mg)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo 80 mg)

Docetaxel ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 80 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [PUREN Pharma 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

80 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 415,86 € - 1,77 € - 19,20 € = 394,89 €

Pemetrexed (Pemetrexed Stada 1.000 mg)

Pemetrexed ist als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates in der Wirkstärke von 1.000 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [STADAPHARM 2021]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

1.000 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 2.239,34 € - 1,77 € - 106,80 € = 2.130,77 €

Nivolumab (Opdivo® 120 mg)

Nivolumab ist als Infusionslösungskonzentrat in der Wirkstärke 120 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [BMS 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

120 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): 1.546,93 € - 1,77 € - 85,05 € = 1.460,11 €

Pembrolizumab (Keytruda® 100 mg)

Pembrolizumab ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 100 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [Merck Sharp & Dohme B. V. 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $3.035,99 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 170,10 \text{ €} = 2.864,12 \text{ €}$

Atezolizumab (Tecentriq® 840 mg, 1.200 mg)

Atezolizumab ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 840 mg oder 1.200 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [Roche 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

840 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $2.923,44 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 163,67 \text{ €} = 2.758,00 \text{ €}$

1.200 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $4.151,65 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 233,81 \text{ €} = 3.916,07 \text{ €}$

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib*Docetaxel (Docetaxel Aurobindo 160 mg)*

Docetaxel ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 80 mg in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [PUREN Pharma 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

80 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $415,86 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 19,20 \text{ €} = 394,89 \text{ €}$

Nintedanib (Vargatef® 100 mg)

Nintedanib ist als WKA mit einer Wirkstärke von 100 mg in der Packungsgröße N3 (120 WKA) verfügbar [Boehringer Ingelheim 2021b]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

100 mg (WKA, N3): $2.761,26 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 2.759,49 \text{ €}$

Teilpopulation C*Afatinib (Giotrif® 40 mg)*

Afatinib ist als FTA mit einer Wirkstärke von 40 mg in der Packungsgröße N1 (28 FTA) verfügbar [Boehringer Ingelheim 2021a]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

40 mg (FTA, N1): $2.515,23 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 140,35 \text{ €} = 2.373,11 \text{ €}$

Pemetrexed (Pemetrexed Stada 500 mg)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Hexal 150 mg)

Erlotinib ist als FTA mit einer Wirkstärke von 150 mg in der Packungsgröße N1 (30 FTA) verfügbar [Hexal 2020]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

150 mg (FTA, N1): $880,24 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 68,73 \text{ €} = 809,74 \text{ €}$

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo 160 mg)

Siehe Teilpopulation B

Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab*Docetaxel (Docetaxel Aurobindo 160 mg)*

Siehe Teilpopulation B

Ramucirumab (Cyramza® 500 mg und 100 mg)

Ramucirumab ist als Infusionslösungskonzentrat in den Wirkstärken 500 mg und 100 mg jeweils in der Packungsgröße N1 (eine DSF) erhältlich [Eli Lilly 2022]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

500 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $2.141,31 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 119,00 \text{ €} = 2.020,54 \text{ €}$

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, N1): $441,14 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 23,80 \text{ €} = 415,57 \text{ €}$

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios 50 mg und 10 mg)

Vinorelbin ist als Infusionslösungskonzentrat mit einer Wirkstärke von 50 mg und 10 mg in der Packungsgröße N2 (zehn DSF) erhältlich [AxioNovo 2019]. Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

50 mg (Infusionslösungskonzentrat, N2): $1.424,53 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 67,07 \text{ €} = 1.355,69 \text{ €}$

10 mg (Infusionslösungskonzentrat, N2): $293,98 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 13,42 \text{ €} = 278,79 \text{ €}$

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib				
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Monotherapie Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Infusion \geq 60 Minuten (EBM 02101)	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4
Monotherapie Pemetrexed		Dexamethason 4 mg 2-mal täglich, oral	3 x pro Zyklus	52,2
		Vitamin B12 Injektion (1.000 μ g), intramuskulär	1 x in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis und nach jedem dritten Behandlungszyklus (vor Zyklus 1 sowie jeweils nach Zyklus 3, 6, 9, 12 und 15)	5,8
		Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 – 1.000 μ g) täglich, oral	1 x täglich	365
		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4
		Monotherapie Nivolumab	Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus		26,1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Monotherapie Pembrolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	17,4 oder 8,7
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4 oder 8,7
Monotherapie Atezolizumab		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	1 x pro Zyklus	13,0 - 26,1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	13,0 - 26,1
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> Infusion \geq 60 Minuten (EBM 02101)	1 x pro Zyklus	17,4
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie				
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Erlotinib		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation B		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Docetaxel + Ramucirumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Ambulante Betreuung ≥ 2 Stunden (EBM 01510)	1 x pro Zyklus	17,4
		<u>Docetaxel</u> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4
		<u>Ramucirumab</u> : Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1 x pro Zyklus	17,4
Docetaxel + Nintedanib		Siehe Teilpopulation B		
Monotherapie Vinorelbin		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	1 x wöchentlich	52,1
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1 x wöchentlich	52,1
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1 x wöchentlich	52,1
<p>a: Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1; μg: Mikrogramm.</p> <p>Quellen: [Amgen 2022a, AxioNovo 2019, Boehringer Ingelheim 2021a, Boehringer Ingelheim 2021b, BMS 2022, Eli Lilly 2022, Hexal 2020, Merck Sharp & Dohme B. V. 2022, PUREN Pharma 2022, Roche 2022, STADAPHARM 2021, GKV-Spitzenverband 2022, KBV 2022]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Diese zusätzlichen GKV-Leistungen sind in folgendem aufgeführt.

Hinweis: Die Abrechnung der pharmazeutischen Betreuung bei oraler Antitumorthherapie ist an verschiedene Akkreditierungen der Apotheker in der jeweiligen Apotheke geknüpft. Es ist zu erwarten, dass diese Fortbildungsmöglichkeiten (sofern nicht vorhanden) in den Apotheken wahrgenommen werden und die zusätzlichen Pauschalen abgerechnet werden. Da es sich hierbei momentan noch nicht um eine regelhafte Leistung handelt, wird die Pauschale nachfolgend nicht zur Kostenberechnung für oral verabreichte Therapien einbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Sotorasib (LUMYKRAS®)

Die Behandlung mit Sotorasib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Für die Behandlung mit Sotorasib fallen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen an [Amgen 2022a].

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation B

Monotherapien

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 60 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

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

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

Nivolumab (Opdivo®)

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

mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 26,1 mal pro Jahr [BMS 2022].

Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Behandlung mit Pembrolizumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen abhängig vom gewählten Dosierungsschema einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 bis 8,7 mal pro Jahr [Merck Sharp & Dohme B. V. 2022].

Atezolizumab (Tecentriq®)

Die Behandlung mit Atezolizumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. je nach Behandlungsschema 13,0 bis 26,1 mal pro Jahr [Roche 2022].

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 60 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung ist erforderlich. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Nintedanib (Vargatef®)

Die Behandlung mit Nintedanib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Nintedanib [Boehringer Ingelheim 2021b].

Teilpopulation C

Afatinib (Giotrif®)

Die Behandlung mit Afatinib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Afatinib [Boehringer Ingelheim 2021a].

Pemetrexed (Pemetrexed Stada)

Siehe Teilpopulation B

Erlotinib (Erlotinib Hexal)

Die Behandlung mit Erlotinib bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Es bestehen keine zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen für die Behandlung mit Erlotinib [Hexal 2020].

Docetaxel (Docetaxel Aurobindo)

Siehe Teilpopulation B

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

Die Behandlung mit Docetaxel bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung ist erforderlich. In Kombination mit Ramucirumab werden die Kosten einer ambulanten Betreuung über ≥ 2 Stunden angesetzt. Beide Leistungen erfolgen einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr [PUREN Pharma 2022].

Ramucirumab (Cyramza®)

Die Behandlung mit Ramucirumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ist erforderlich. Für die Gabe der Infusion wurde eine gemeinsame Pauschale angesetzt. Die Leistungen erfolgt einmal pro Zyklus, d. h. 17,4 mal pro Jahr [Eli Lilly 2022].

Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

Siehe Teilpopulation B

Vinorelbin (Vinorelbin axios)

Die Gabe einer Infusion über eine Dauer von ≥ 10 Minuten sowie die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ist erforderlich. Im Anschluss an die Gabe von Vinorelbin soll eine Infusion mit 250 ml einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Infusionslösung verabreicht werden. Alle Leistungen erfolgen einmal wöchentlich, d. h. 52,1 mal pro Jahr [AxioNovo 2019].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prä- und Postmedikation	
Dexamethason 4 mg 2 mal täglich, oral	1,45 ^b
Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 – 1.000 µg) täglich, oral	0,14 bis 0,27 ^a
Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	0,67 ^b
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	1,43
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	7,55
Infusion ≥ 60 Minuten (EBM 02101)	18,59

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Ambulante Betreuung \geq 2 h (EBM 01510)	49,91
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00
Datenstand: 15.11.2022 a: Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg (günstigste Option) der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 bis 800 µg pro Tag. b: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunden; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm. Quellen: [GKV-Spitzenverband 2022, KBV 2022, Lauer-Fischer 2022o, Lauer-Fischer 2022p, Lauer-Fischer 2022q, Lauer-Fischer 2022r]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Prä- und Postmedikation

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

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

Pemetrexed Monotherapie

Dexamethason 4 mg

Gemäß Fachinformation muss für Pemetrexed eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen. Diese ist wie folgt [STADAPHARM 2021].

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

Nach Abzug der erforderlichen Abschläge und Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten pro Packung [Lauer-Fischer 2022p].

4 mg Dexamethason (100 Tabletten, N3, GALEN[®], Pharmazentralnummer [PZN] 00745645):
79,50 € - 1,77 € - 5,40 € = 72,33 €

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

Dexamethason: 72,33 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung = 0,72 € je Tablette
0,72 € x 2 Tabletten pro Tag = 1,45 € pro Tag (ungerundete Berechnung)

Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure 350 bis 1.000 µg

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

Die Kostenberechnung für Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure erfolgt auf Basis der günstigsten für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Darreichung, einer 400 µg nicht-teilbaren Folsäure-Tablette und bezieht sich auf die Dosisspanne von 400 bis 800 µg pro Tag. Der Apothekenverkaufspreis von Folsäure (Folverlan®) 0,4 mg Tabletten liegt bei 16,89 € [Lauer-Fischer 2022o]. Nach Abzug der erforderlichen Rabatte ergeben sich für die GKV folgende Kosten:

0,4 mg Folsäure (100 Tabletten; N3, Folverlan®, PZN 01032982):
16,89 € - 0,84 € - 0,49 € - 0,81 € - 1,22 € = 13,53 €

Da pro Anwendung ein bis zwei Tabletten à 0,4 mg Folsäure erforderlich sind, betragen die GKV-Kosten pro Einheit Folsäure 0,14 € bis 0,27 €:

13,53 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung = 0,14 €

0,14 € x 1 Tablette pro Anwendung = 0,14 € bis 0,14 € x 2 Tabletten pro Anwendung = 0,27 € (ungerundete Berechnung)

Vitamin B12 1.000 µg

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

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

Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten von Vitamin B12 wurde der Festbetrag für eine N2 Packung mit zehn Ampullen à 1.000 µg Vitamin B12 (B12-ASmedic®) herangezogen. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt gemäß der Lauer-Taxe bei 7,40 € [Lauer-Fischer 2022q].

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

1.000 µg Vitamin B12 (10 Ampullen, N2, Dyckerhoff Pharma, PZN 01888022):
7,40 € - 0,37 € - 0,33 € = 6,70 €

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

6,70 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung = 0,67 €

Vinorelbin Monotherapie

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

Gemäß Fachinformation sind Patienten, die Vinorelbin erhalten, ausreichend zu hydrieren. Dies erfolgt durch die Gabe einer Infusion mit 250 ml einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Infusionslösung im Anschluss an die Gabe von Vinorelbin [AxioNovo 2019].

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

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

250 ml 0,9 % Natriumchloridlösung (30 x 250 ml, Baxter, PZN 17306401):
66,05 € - 3,30 € - 2,23 € - 13,77 € - 3,71 € = 43,04 €

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

Vinorelbin: 43,04 € pro Packung / 30 Ampullen pro Packung = 1,43 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gabe einer Infusion

Im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) wird die ärztliche Leistung einer Infusion seitens der GKV übernommen. Zur Berechnung der Kosten wurden folgende Gebührenordnungspositionen herangezogen [KBV 2022].

EBM 02100 für Infusionen über eine Dauer von ≥ 10 Minuten: 7,55 €

EBM 02101 für Infusionen über eine Dauer von ≥ 60 Minuten: 18,59 €

EBM 01512: Ambulante Betreuung \geq zwei Stunden: 49,91 €

Sonstige GKV-Leistungen*Herstellung parenteraler Zubereitungen*

Kosten, die bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen und über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehen, werden durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. Hierfür wurde Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe herangezogen [GKV-Spitzenverband 2022].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib			
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie			
Monotherapie Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Infusion \geq 60 Minuten (EBM 02101)	323,47
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1.409,40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Monotherapie Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Dexamethason 4 mg 2 mal täglich, oral	75,51
		Vitamin B12 Injektion (1.000 µg), intramuskulär	3,89
		Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) täglich, oral	49,38 bis 98,77
		Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	131,37
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1.409,40
Monotherapie Nivolumab		Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	197,06
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1.853,10
Monotherapie Pembrolizumab		Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	65,69 bis 131,37
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	617,70 bis 1.235,40
Monotherapie Atezolizumab		Infusion ≥ 10 Minuten (EBM 02100)	98,15 bis 197,06
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	923,00 bis 1.853,10
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> Infusion ≥ 60 Minuten (EBM 02101)	323,47
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1.409,40

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie			
Monotherapie Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Erlotinib		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Monotherapie Docetaxel		Siehe Teilpopulation B	
Docetaxel + Ramucirumab		Ambulante Betreuung \geq 2 Stunden (EBM 01510)	868,43
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	1.409,40
		<u>Ramucirumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion ^a	1.235,40
Docetaxel + Nintedanib		Siehe Teilpopulation B	
Monotherapie Vinorelbin		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 250 ml	74,75
		Infusion \geq 10 Minuten (EBM 02100)	393,36
	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung pro Infusion ^a	4.220,10	
<p>a: Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; mg: Milligramm; μg: Mikrogramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1.</p> <p>Quellen: [GKV-Spitzenverband 2022, KBV 2022, Lauer-Fischer 2022o, Lauer-Fischer 2022p, Lauer-Fischer 2022q, Lauer-Fischer 2022r]</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Sotorasib					
Sotorasib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	121.016,60	-	-	121.016,60 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation B: Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie					
Docetaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	13.742,17	323,47	1.409,40	15.475,04
Pemetrexed		37.075,40	260,15 bis 309,54	1.409,40	38.744,95 bis 38.794,34
Nivolumab		76.217,74	197,06	1.853,10	78.267,90
Pembrolizumab		99.671,38	65,69 bis 131,37	617,70 bis 1.235,40	100.354,76 bis 101.038,15
Atezolizumab		68.139,62 bis 71.983,80	98,15 bis 197,06	923,00 bis 1.853,10	69.506,39 bis 74.033,96

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	<u>Docetaxel:</u> 13.742,17	<u>Docetaxel:</u> 323,47	<u>Docetaxel:</u> 1.409,40	<u>Docetaxel:</u> 15.475,04
		<u>Nintedanib:</u> 32.010,08	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> -	<u>Nintedanib:</u> 32.010,08
		<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 45.752,26	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 323,47	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 1.409,40	<u>Docetaxel+ Nintedanib:</u> 47.485,12
Teilpopulation C: Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie					
Afatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde	30.935,18	-	-	30.935,18
Pemetrexed		Siehe Teilpopulation B			
Erlotinib		9.851,84	-	-	9.851,84
Docetaxel		Siehe Teilpopulation B			
Docetaxel + Ramucirumab		<u>Docetaxel:</u> 13.742,17	<u>Docetaxel + Ramucirumab:</u> 868,43	<u>Docetaxel:</u> 1.409,40	<u>Docetaxel:</u> 16.020,01
		<u>Ramucirumab:</u> 56.850,15	<u>Ramucirumab:</u> -	<u>Ramucirumab:</u> 1.235,40	<u>Ramucirumab:</u> 58.085,55
		<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 70.592,32	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 868,43	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 2.644,80	<u>Docetaxel+ Ramucirumab:</u> 74.105,56
Docetaxel + Nintedanib		Siehe Teilpopulation B			
Vinorelbin	7.049,59 bis 8.499,30	468,10	4.220,10	11.737,79 bis 13.187,50	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Dargestellt ist der Preis mit Stand zum 15. November 2022. Seit 01. Januar 2023 gelten für Sotorasib Jahrestherapiekosten von 52.958,22 €, 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; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Protein 1 Ligand 1.</p> <p>Quellen: [Amgen 2022b]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

Sotorasib ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. In Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit einem therapeutische bedeutsamen Zusatznutzen für die vom G-BA befristeten Teilpopulationen B und C auf 480 bis 1.040 geschätzt.

Bis zur Zulassung von Sotorasib gab es bislang keine zielgerichteten Therapien für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einer *KRAS* G12C-Mutation, die während oder nach einer Behandlung progredient wurden.

Es bestand seit fast 40 Jahren eine Versorgungslücke für eine zielgerichtete Therapie, die durch Sotorasib erstmalig in Deutschland geschlossen werden konnte. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist aufgrund der sich verändernden Behandlungsalgorithmen insbesondere in der ersten Behandlungslinie zurzeit jedoch nicht möglich.

Kontraindikation

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

Therapieabbrüche

In der Phase III Studie CodeBreak 200 wurden 169 Patientinnen und Patienten mit Sotorasib mit einer durchschnittlichen Dauer von 32,3 Wochen behandelt. Bis zum Interimsdatenschnitt brachen 147 der 169 (86,0 %) der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Sotorasib ab (darunter 2,3 % aufgrund von Tod, 3,5 % auf Nachfrage der Patientinnen und Patienten und 0,0 % aufgrund von Widerruf der Einwilligung) [Amgen 2022c].

Patientenpräferenz

Patientinnen und Patienten, die eine orale Behandlung erhalten, empfinden die Häufigkeit ihrer Arztbesuche tendenziell als weniger belastend als Patientinnen und Patienten, die eine Injektion oder Infusion erhalten [Carenity 2020].

Aufteilung nach ambulanten / stationärem Versorgungsanteil

Die Behandlung mit Sotorasib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Aufgrund der oralen Gabe wird ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt.

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

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

Es ergeben sich aus Sicht von Amgen keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Behandlung, Dosierung und Verbrauch (Abschnitt 3.3.1, 3.3.2 und 3.3.4) zu Sotorasib (LUMYKRAS®) sowie den vom G-BA definierten ZVTs wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen. Der Mikrozensus in seiner aktuell gültigen Version (Mikrozensus 2017) bildet die Basis zur Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichtes oder der Körperoberfläche (Berechnung anhand der Dubois-Formel) [Du Bois und Du Bois 1989, GBE-Bund 2018].

Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die ZVTs wurden der Lauer-Taxe entnommen (Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5; Stand der Information 15.11.2022).

Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Abschnitt 3.3.4 wurde die jeweilige Fachinformation sowie der aktuelle EBM-Katalog herangezogen. Die Preisangaben zur Prä- und Postmedikation entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.11.2022.

Die Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche im Abschnitt 3.3.6 stammen aus der Fachinformation von Sotorasib beziehungsweise dem Studienbericht der Studie CodeBreak 200.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022a.

2. AxioNovo. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2019. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 29.11.2022]. 2019.

3. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2021a.

4. Boehringer Ingelheim. Vargatef® Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 10.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2021b.

5. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
6. Eli Lilly. Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
7. Hexal. Erlotinib HEXAL[®] Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2020. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 29.11.2022]. 2020.
8. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
9. PUREN Pharma. Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 29.11.2022]. 2022.
10. Roche. Tecentriq[®] 840 mg/1 200 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 28.11.2022]. 2022.
11. STADAPHARM. Pemetrexed STADA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2021. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 29.11.2022]. 2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C Mutation, ≥ 1 Vortherapie) [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5570/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 15.08.2022]. 2022.
13. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
14. GBE-Bund. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017, alle Geschlechter [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe!/pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=12943532&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=31097318&p_version=5&D.000=3&D.002=2&D.003=3&D.100=1 [Zugriff: 30.11.2022]. 2018.

15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ERLOTINIB HEXAL 150 mg Filmtabletten, 30 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022a.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/ml 80 mg Konz.H.e.Inf.L., 1x4 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022b.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu GIOTRIF 40 mg Filmtabletten, 28 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022c.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LUMYKRAS 120 mg Filmtabletten, 240 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022d.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VARGATEF 100 mg Weichkapseln, 120 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022e.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x1 ml Konz.z.H.e.Inf.-L., 10x10 mg [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022f.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x5 ml Konz.z.H.e.Inf.-L., 10x50 mg [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022g.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu TECENTRIQ 840 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl., 14 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022h.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu TECENTRIQ 1200 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl, 20 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022i.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CYRAMZA 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung, 50 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022j.

25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CYRAMZA 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösung, 10 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022k.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu KEYTRUDA 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg., 100mg/4ml, 4ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022l.
27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl, 12 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022m.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PEMETREXED STADA 25 mg/ml Konz.z.H.Inf.-L. 1000 mg, 1x40 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022n.
29. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022 [online]. Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [Zugriff: 29.11.2022]. 2022.
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022 [online]. Stand: 30.09.2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [Zugriff: 24.11.2022]. 2022.
31. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022o.
32. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON 4 mg GALEN Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022p.
33. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu B12 ASMEDIC Ampullen, 10x1 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022q.

34. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9%, 30x250 ml [online]. Stand: 15.11.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 22.11.2022]. 2022r.

35. Amgen. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2022. 2022b.

36. Amgen. Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C. Stand: 02.11.2022. 2022c.

37. Carenity. BRINGING THE PATIENT PERSPECTIVE INTO THE DEVELOPMENT OF AMG 510. Data on file. Stand: 09.12.2020. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von LUMYKRAS[®] entnommen worden [Amgen 2021, Amgen 2022a].

Anforderung an die Diagnostik

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

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

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

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

Behandlungsdauer

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

Versäumte Dosen oder Erbrechen

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

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

Dosisanpassungen

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

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

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsschritte für Sotorasib (Tabelle 1 der Fachinformation)

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	960 mg (Acht Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	480 mg (Vier Tabletten mit 120 mg) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	240 mg (Zwei Tabletten mit 120 mg) einmal täglich

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib (Tabelle 2 der Fachinformation)

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
	oder	
	AST oder ALT Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung dauerhaft abbrechen
Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/Pneumonitis	Beliebiger Grad	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bei Verdacht auf ILD / Pneumonitis Behandlung dauerhaft abbrechen bei bestätigter ILD / Pneumonitis

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

Art der Anwendung

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

Anwendung bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Feststoffen

Die Patienten sollten die Tabletten in 120 ml zimmerwarmem Wasser ohne Kohlensäure auflösen, ohne sie zu zerkleinern. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten müssen so lange umrühren, bis sich die Tabletten in kleine Stücke aufgelöst haben (die Tabletten lösen sich nicht vollständig auf), und 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 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 zwei Stunden nach der Zubereitung anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Alanin-Aminotransferase [ALT] $< 2,5 \times$ Upper Limit of Normal [ULN] oder Gesamtbilirubin $< 1,5 \times$ ULN) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Sotorasib bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Begleitmedikation

Gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit säurereduzierenden Wirkstoffen

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

Kontrazeption

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

Überwachungsmaßnahmen

Leberfunktion

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

Lungenfunktion

Patienten sind auf neue oder sich verschlechternde die Lunge betreffende Symptome zu überwachen, die auf eine Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD) / Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber). Die Behandlung mit LUMYKRAS ist bei Patienten mit Verdacht auf ILD / Pneumonitis unverzüglich zu unterbrechen; LUMYKRAS ist dauerhaft abzusetzen, wenn keine anderen möglichen Ursachen für die ILD / Pneumonitis festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

Wechselwirkungen

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib

Säurereduzierende Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI (Omeprazol) oder einem H₂-Rezeptor-Antagonisten (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 Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) um 57 %. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Famotidin, die zehn Stunden vor und zwei Stunden nach einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib gegeben wurde, führte zu einer Senkung der C_{\max} von Sotorasib um 35 % und der AUC um 38 %.

Im Nüchternzustand führte die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Omeprazol mit einer Einzeldosis von 960 mg Sotorasib zu einer Senkung der C_{\max} von Sotorasib um 57 % und der AUC um 42 %.

Die gleichzeitige Anwendung von PPI und H₂-Rezeptor-Antagonisten mit LUMYKRAS wird nicht empfohlen, da die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Sotorasib nicht bekannt sind. Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, sollte LUMYKRAS entweder vier Stunden vor oder zehn Stunden nach der Anwendung eines lokal wirksamen Antazidums eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen Itraconazol (ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp) erhöhte nicht die Exposition von Sotorasib in einem klinisch signifikanten Ausmaß. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung von LUMYKRAS empfohlen.

Starke CYP3A4-Induktoren

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

Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Sotorasib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit CYP3A4-Substraten führte zu einer Verringerung ihrer Plasmakonzentrationen, was die Wirksamkeit dieser Substrate verringern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) führte zu einer Senkung der C_{\max} von Midazolam um 48 % und der AUC um 53 %.

Die gleichzeitige Anwendung von LUMYKRAS mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormoneller Verhütungsmittel, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis des CYP3A4-Substrats gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) anzupassen.

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

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

CYP2D6-Substrate

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

BCRP-Substrate

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.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung“

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Bedeutende potenzielle Risiken		
Keine		
Fehlende Informationen		
Verwendung bei mit eingeschränkter Leberfunktion	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung</u> [...] <i>Dosisanpassungen</i> Die Dosierung sollte entsprechend der Toxizität von LUMYKRAS angepasst werden. Die in Abschnitt 4.2 festgelegten Regeln zur Dosisreduktion basieren auf klinischen Daten. Pharmakokinetische Daten deuten auf eine ähnliche Exposition bei niedrigeren Sotorasib-Dosen hin. Die Dosisreduktionsschritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 angegeben (siehe Abschnitt 5.2 [der Fachinformation]). [...]	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a			Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosisanpassung	
	Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn 	
		oder AST oder ALT Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen 	
		AST oder ALT $> 3 \times \text{ULN}$ mit Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, ohne alternative Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft abbrechen 	
	<p>[...]</p> <p>Besondere Patientengruppen</p> <p>[...]</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (AST oder ALT $< 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Sotorasib bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen</i></p> <p>Erste Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse deuten nicht auf klinisch relevante Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Sotorasib hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergewicht, Therapielinie, ECOG-PS, Serumalbumin, leichter Nierenfunktionsstörung (CrCL: $\geq 60 \text{ ml/min}$) oder leichter Leberfunktionsstörung (AST oder ALT $< 2,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$) hin. Die Auswirkungen einer mäßigen bis schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sotorasib wurden nicht untersucht.</p> <p>[...]</p> <p>Relevanter Text hierzu befindet sich auch in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen. • Welche Nebenwirkungen sind möglich? • Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung 			

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>a: Informationen über Maßnahmen zur Risikominimierung wurden anhand der Fachinformation zu LUMYKRAS[®] dargestellt. Die genannten Abschnitte beziehen sich auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation (siehe auch Abschnitt 3.4.1).</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CrCL: Kreatinin-Clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ULN: Obere Grenze des Normalwerts.</p> <p>Quellen: [Amgen 2021, Amgen 2022b]</p>		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amgen. European Union Risk Management Plan. Sotorasib (LUMYKRAS®). Stand: 28.09.2021. 2021.

2. Amgen. LUMYKRAS: EPAR - Produktinformation [online]. Stand: 29.11.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 09.12.2022]. 2022a.

3. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022b.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Beurteilung und Überwachung von Leberenzymen und Bilirubin	Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit LUMYKRAS alle drei Wochen in den ersten drei Behandlungsmonaten, anschließend einmal monatlich oder je nach klinischer Indikation hinsichtlich ihrer Leberfunktion (ALT, AST und Gesamtbilirubin) zu überwachen, wobei bei Patienten, die eine Erhöhung der Transaminasen und/oder des Bilirubins entwickeln, häufigere Tests durchgeführt werden müssen. (S. 2; Abschnitt 4.4)	ja
5	Überwachung von BCRP-Substraten und Dosisanpassung	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. (S. 3; Abschnitt 4.4)	ja
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog. Quelle: [Amgen 2022]</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-24 wurden der Fachinformation von Sotorasib (LUMYKRAS[®]) mit Stand September 2022 entnommen [Amgen 2022].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

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

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

Es wurde die online Version des EBM in der Fassung mit Wirkung vom 30.09.2022 verwendet [KBV 2022].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022 [online]. Stand: 30.09.2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [Zugriff: 24.11.2022]. 2022.