

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (LUMYKRAS[®])

Amgen GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	101
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT.....	104
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT.....	111

4.3.1.3.1.3	Endpunkt „Ansprechen“ – RCT	122
4.3.1.3.1.4	Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ – RCT	129
4.3.1.3.1.5	Endpunkt „Symptomatik“ – RCT	133
4.3.1.3.1.6	Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT	182
4.3.1.3.1.7	Endpunkt „Sicherheit“ – RCT	192
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	254
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	336
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	338
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	338
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	338
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	338
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	339
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	339
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	342
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	342
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	342
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	342
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	342
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	343
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	344
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	345
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	345
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	345
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	345
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	346
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	346
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	347
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	347
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	348
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	348
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	350
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	367
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	367
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	367
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	367
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	368
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	368
4.6	Referenzliste.....	370

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	384
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	389
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	391
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	392
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	407
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	439

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200.....	38
Tabelle 4-2: ZVTs in Abhängigkeit der vom G-BA definierten und befristeten Patientenpopulationen (Fragestellungen).....	49
Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Sotorasib.....	51
Tabelle 4-4: Subgruppenanalysen in der Studie CodeBreak 200.....	74
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für die Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.....	96
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT.....	104
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS).....	106
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT.....	111
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)	114
Tabelle 4-22: Übersicht zu den nachfolgenden Anti-Krebstherapien in der Studie CodeBreak 200 (FAS).....	115
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT	122
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS).....	124
Tabelle 4-26: Deskriptive Darstellung des besten Gesamtansprechens (BOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)	126
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)	127
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „ZNS-Rezidiv“ – RCT.....	129
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS).....	131
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „EORTC QLQ-C30 / LC13“ – RCT	133
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 / LC13“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	135
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	137
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	139
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)..	145
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	147
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)..	154
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – RCT	157
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	159

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	161
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	163
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C“ – RCT	165
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-C in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	167
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	168
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	171
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „BPI-SF“ – RCT	173
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „BPI-SF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen BPI-SF in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	175
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	177
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	180
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT	182
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	185
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)..	190
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT	192
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)	195

Tabelle 4-61: Inzidenzdarstellung zu den UE nach Schweregrad – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	196
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)	199
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „AESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)	201
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	206
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	219
Tabelle 4-66: Übersicht über die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	220
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	224
Tabelle 4-68: Übersicht über die SUE nach PT in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	225
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	227
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „PRO-CTCAE“ – RCT.....	230
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PRO-CTCAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	232
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „PRO-CTCAE – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	234
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „PRO-CTCAE – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	244
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – RCT	247
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-G GP5“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	249
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	250
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	252
Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie CodeBreak 200.....	255
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität (PFS und Ansprechen) für die Studie CodeBreak 200.....	256
Tabelle 4-82: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) für die Studie CodeBreak 200	257
Tabelle 4-83: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) für die Studie CodeBreak 200.....	258
Tabelle 4-84: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EQ-5D VAS, PGI-C, BPI-SF) für die Studie CodeBreak 200	259
Tabelle 4-85: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie CodeBreak 200	260
Tabelle 4-86: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (Gesamtraten und Gesamtraten ohne Progressionsereignisse) für die Studie CodeBreak 200	261
Tabelle 4-87: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (AESI) für die Studie CodeBreak 200.....	262
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200.....	263
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)	265
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)	266
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw.	

≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)	268
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200.....	269
Tabelle 4-93: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200.....	271
Tabelle 4-94: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200.....	272
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)	273
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)	274
Tabelle 4-97: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit (FACT-G GP5) für die Studie CodeBreak 200	275
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	277
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)	284
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-C)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	293
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	295
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	305
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	309
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen zum Endpunkt Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	312
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen zum Endpunkt (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und	

Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS).....	322
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit anhand des PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set).....	324
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	339
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	339
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	340
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	340
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	341
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	343
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	343
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	344
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	344
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	346
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	347
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200.....	351
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	367
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CodeBreak 200	408
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CodeBreak 200	440

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200	108
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse – Per-Protokoll-Population) in der Studie CodeBreak 200.....	108
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200 ..	108
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (RPSFTM)	109
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (IPCW).....	109
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (Two-stage approach)	110
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie CodeBreak 200 – primäre Analyse (BICR).....	119
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie CodeBreak 200 – supportive Analyse (Prüfarzt)	120
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200	120
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich Lost-to-follow-up und Rücknahme der Einwilligung als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200.....	120
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Per-Protokoll-Population) in der Studie CodeBreak 200.....	121
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Analyse auf Basis des geplanten anstatt des tatsächlichen Datums der Beurteilung) in der Studie CodeBreak 200.....	121
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie CodeBreak 200	128
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für ZNS-Rezidive in der Studie CodeBreak 200 – primäre Analyse (BICR)	132
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für ZNS-Rezidive in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (Prüfarzt).....	132
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	140
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	141
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	141

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	142
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	142
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	143
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	143
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	144
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	148
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	149
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Hämoptyse (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	149
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	150
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in Arm / Schulter (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	150
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	151
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Gebrauch von Schmerzmitteln (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	151
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Alopezie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	152
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	152
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	153
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	153
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	162
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	169
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	169
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	170

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	178
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für mittlere Schmerzintensität (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	178
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	179
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	186
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	187
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	187
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	188
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	188
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	189
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für UE in der Studie CodeBreak 200	197
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200.....	197
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie CodeBreak 200	197
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Studie CodeBreak 200.....	198
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für UE – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200	200
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200.....	200
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200	200
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200.....	202
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200.....	203
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (SUE) in der Studie CodeBreak 200.....	203
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200.....	203
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200.....	204

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (SUE) in der Studie CodeBreak 200.....	204
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200.....	204
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200.....	205
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (SUE) in der Studie CodeBreak 200.....	205
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200.....	209
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Anämie in der Studie CodeBreak 200.....	210
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutropenie in der Studie CodeBreak 200.....	210
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Obstipation in der Studie CodeBreak 200.....	210
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Stomatitis in der Studie CodeBreak 200.....	211
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Studie CodeBreak 200.....	211
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Asthenie in der Studie CodeBreak 200.....	211
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Brustschmerz in der Studie CodeBreak 200.....	212
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fatigue in der Studie CodeBreak 200.....	212
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Unwohlsein in der Studie CodeBreak 200.....	212
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Schleimhautentzündung in der Studie CodeBreak 200.....	213
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – peripheres Ödem in der Studie CodeBreak 200.....	213
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber in der Studie CodeBreak 200.....	213
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Leber- und Gallenerkrankungen in der Studie CodeBreak 200.....	214
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200.....	214
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200.....	214

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – erhöhte ALT in der Studie CodeBreak 200	215
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – erhöhte AST in der Studie CodeBreak 200	215
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – alkalische Phosphatase im Blut erhöht in der Studie CodeBreak 200	215
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Myalgie in der Studie CodeBreak 200	216
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems in der Studie CodeBreak 200	216
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie in der Studie CodeBreak 200	216
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – periphere Neuropathie in der Studie CodeBreak 200	217
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Niere und der Harnwege in der Studie CodeBreak 200	217
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Studie CodeBreak 200	217
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Husten in der Studie CodeBreak 200	218
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der Studie CodeBreak 200	218
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Alopezie in der Studie CodeBreak 200	218
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200	221
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in der Studie CodeBreak 200	221
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Diarrhö in der Studie CodeBreak 200	222
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Fatigue in der Studie CodeBreak 200	222
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200	222
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200	223
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) in der Studie CodeBreak 200	223
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200	225

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200.....	226
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200.....	226
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) in der Studie CodeBreak 200.....	226
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	236
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von rissigen Mundwinkeln (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	236
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von juckender Haut (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	237
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Taubheitsgefühl in den Händen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	237
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	238
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	238
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	239
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	239
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl in den Händen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	240
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	240
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	241
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	241
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	242
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	242

Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.....	243
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für FACT-G GP5 in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	251
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)	279
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich).....	279
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$).....	280
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$)	280
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$).....	281
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich).....	281
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)	282
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)	282
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja).....	283
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)	286
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja).....	287
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0).....	287
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1).....	288

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$).....	288
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$).....	289
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$).....	289
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein).....	290
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja).....	290
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$).....	291
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$).....	291
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$).....	292
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich).....	294
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich).....	294
Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beim globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich).....	298
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beim globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich).....	298
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch).....	299
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch).....	299

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre).....	300
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (≥ 65 Jahre)	300
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0).....	301
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1).....	301
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)	302
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt).....	302
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)	303
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja).....	303
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)	304
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch)	304
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)	306
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt).....	306
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)	307
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch)	307
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa).....	307
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt).....	308

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch).....	308
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht-asiatisch).....	308
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja).....	310
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)	310
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja).....	310
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)	311
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Obstipation (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre).....	315
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Obstipation (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre).....	315
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)	316
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)	316
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0).....	316
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1).....	317
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Fieber (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre).....	317
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Fieber (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre).....	317
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (< 1 %).....	318
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 1 % bis < 50 %).....	318
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 50 %).....	318

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)	319
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre).....	319
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Pneumonie (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja).....	319
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Pneumonie (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)	320
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (< 1 %).....	320
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 1 % bis < 50 %).....	320
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 50 %).....	321
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)	323
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre).....	323
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0)	327
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1)	327
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (1).....	328
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (2).....	328
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (> 2).....	329
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (< 1 %).....	329
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 1 % und < 50 %)	330

Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$).....	330
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)	331
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich).....	331
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Muskelschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen bei Studienbeginn (Ja).....	332
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Muskelschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen bei Studienbeginn (Nein)	332
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre).....	333
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)	333
Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)	334
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt).....	334
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)	335
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht-asiatisch)	335
Abbildung 207: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie CodeBreak 200	438

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
Anti-HBs	Hepatitis-B-Oberflächenantikörper
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BICR	Verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
B-RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CEC	Clinical Event Committee
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DAP	Data Access Plan
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonkensäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EC	Ethik-Kommission (Ethics Committee)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen in der Version mit 5 Leveln
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-G GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GLP	Gute Laborpraxis
HepBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
IA	Interimsanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse-Probability-of-Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionelles Review Board
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-treat
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
<i>KRAS</i>	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LS	Least Square
LSE	Zeitpunkt des Einschlusses des letzten Patienten (Last Subject Enrolled)
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing at Random
MATE1	Multidrug- und Toxinextrusionsprotein 1
Max	Maximum

Abkürzung	Bedeutung
MCAR	Missing Completely at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Mesenchymal-epitheliale Transition (Mesenchymal-epithelial transition)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRAS	Neuroblastoma RAS
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben
PA	Primäranalyse
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
P-gp	P-Glykoprotein
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha
PK	Pharmakokinetik
PO	Per Oral

Abkürzung	Bedeutung
PPI	Protonenpumpenhemmer (Proton-Pump-Inhibitor)
PPS	Per-Protocol-Set
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	Protoonkogen Tyrosine-Protein Kinase 1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1)
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Serious Adverse Event of Special Interest)
SAS	Safety-Analysis-Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
StD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effect
STK11	Serine / Threonine Kinase 11
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TP	Tumorprotein
TPS	Prozentwert positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score)
TRAE	Treatment Related Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Wert des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT(s)	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sotorasib bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) mit *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel. Mit der Studie CodeBreak 200 liegt eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III Studie vor.

Für die erneute Nutzenbewertung in den Patientengruppen b) und c) nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus dem klinischen Studienbericht der Studie CodeBreak 200 zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden [G-BA 2022a].

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE[®], EMBASE[®] sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) und Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO] International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP]) durchgeführt. Gemäß Vorgabe erfolgte zudem eine gezielte Recherche auf der Internetseite des G-BA, des Clinical Data Suchportals der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystems AMIce nach zusätzlichen Informationen zu der identifizierten relevanten Studie.

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Neben der Studie CodeBreak 200 wurde keine weitere relevante RCT identifiziert.

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

Die Charakteristika der Studie CodeBreak 200 wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E).

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene bewertet. Im zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) bzw. statistischen Analyseplan (SAP) dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen, wurden für die patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO) und für die unerwünschten Ereignisse (UE) Auswertungen für Überlebenszeiten durchgeführt. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurde für die im CSP a priori definierten Subgruppenmerkmale über alle patientenrelevanten Endpunkte ein Interaktionstest gemäß den Kriterien der Modulvorlage durchgeführt. Im Falle einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Darstellung der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Effektmodifikation erfolgt in Anhang 4-G.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse basieren auf der Studie CodeBreak 200 und stellen den Datenschnitt vom 02.08.2022 (Data Snapshot: 23.08.2022), mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 17,7 Monaten im Sotorasib-Arm und 16,3 Monaten im Docetaxel-Arm, dar.

Ein weiterer Datenschnitt zum progressionsfreien Überleben (PFS) war nach ungefähr 19 Monaten ab dem Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Studienteilnehmerin oder des ersten Studienteilnehmers bzw. nach 230 PFS-Ereignissen oder Beendigung der Rekrutierung und einer sechswöchigen Nachbeobachtung (bezogen auf die letzte randomisierte Studienteilnehmerin oder den letzten randomisierten Studienteilnehmer), je nachdem, was später eintritt, vorgesehen. An den Datenschnitt der primären PFS-Analyse war eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, nach etwa 175 eingetretenen Ereignissen, geknüpft. Der geplante zweite und dritte Datenschnitt ist bereits im vorliegenden Datenschnitt vom 02.08.2022 enthalten, da die erforderliche Anzahl an Ereignissen für das primäre PFS und das Gesamtüberleben bereits erreicht wurde. Folglich handelt es sich bei dieser Auswertung bereits um die primäre PFS-Analyse.

Eine finale Analyse findet statt, wenn die letzte Studienteilnehmerin oder der letzte Studienteilnehmer die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat.

Mortalität

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 63,7 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Sotorasib bzw. 54,0 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Docetaxel-Arm. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 10,6 Monaten unter Sotorasib und 11,3 Monaten unter Docetaxel zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio [HR]: 1,010 (95 %-KI [0,766; 1,331]), $p = 0,94$).

Gründe für das Ergebnis zum Gesamtüberleben, war die Reduktion der Studienpopulation von 650 auf 345 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer basierend auf der Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) sowie die Erlaubnis eines Cross-overs vom Docetaxel- in den Sotorasib-Arm (N = 46 bzw. 26,4 % in der Studie; siehe Tabelle 4-22).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass der Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 nicht aussagekräftig und der **Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität nicht bewertbar und damit **nicht belegt** ist.

Morbidität

PFS

Die Analyse des primären Endpunkts PFS, bewertet anhand einer unabhängigen, verblindeten, zentralen Bewertung (Blinded Independent Central Review, BICR), zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,663 (95 %-KI [0,509; 0,864]), $p = 0,003$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Sotorasib um 33,7 % geringer als im Docetaxel-Arm. Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Sotorasib-Arm 5,6 Monate bzw. 4,5 Monate unter Docetaxel. Die supportive Analyse zum PFS anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt (HR: 0,645 (95 %-KI [0,504; 0,824]), $p < 0,001$) sowie die weiteren durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten den statistisch signifikanten Vorteil von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel und die Robustheit des Effektes.

Hinsichtlich einer Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie (siehe Tabelle 4-22) zeigte sich ein Vorteil bzw. Trend zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,867 (95 %-KI [0,670; 1,121]), $p = 0,28$).

Ansprechen

Unter Sotorasib erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnittes mehr als doppelt so viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ein Gesamtansprechen anhand des BICR im Vergleich zum Docetaxel-Arm (28,1 % vs. 13,2 %). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) um 14,8 Prozent unter Sotorasib (Absolute Risikoreduktion [ARR]: 14,8 (95 %-KI [6,4; 23,1]), $p < 0,001$; Relatives Risiko [RR]: 2,125 (95 %-KI [1,352; 3,340]), $p < 0,001$). Neben einem besseren Gesamtansprechen zeigte sich auch eine höhere Rate der Krankheitskontrolle unter Sotorasib (82,5 %) im Vergleich zu Docetaxel (60,3 %). Der Unterschied von 21,8 % war statistisch

signifikant zugunsten von Sotorasib und zeigte sich über alle Effektschätzer hinweg (RR: 1,359 (95 %-KI [1,183; 1,561]), $p < 0,001$).

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8,6 Monate im Sotorasib-Arm und 6,8 Monate im Docetaxel-Arm. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verlängerung des Ansprechens um 1,8 Monate unter Sotorasib gegenüber Docetaxel (HR: 0,422 (95 %-KI [0,219; 0,815]), $p = 0,022$).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den jeweiligen Auswertungen zum Ansprechen bestätigten die bessere Krankheitskontrolle unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen der etablierten und validierten generischen sowie krebspezifischen Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-Core 30 [C30] / Lung Cancer Module 13 [LC13]), European Quality of Life (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS), Patient Global Impression of Change (PGI-C) sowie der Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurden auf Basis der Unterschiede in den Beobachtungszeiten die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten sich zum Datenschnitt für die vier Skalen Fatigue (HR: 0,44 (95 %-KI [0,32; 0,62]), $p < 0,0001$), Atemnot (HR: 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), $p = 0,0113$), Appetitlosigkeit (HR: 0,68 (95 %-KI [0,49; 0,96]), $p = 0,0279$) und Obstipation (HR: 0,52 (95 %-KI [0,36; 0,74]), $p = 0,0002$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Auch in Bezug auf die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome, ermittelt anhand des EORTC QLQ-LC13, ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib. Eine relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte trat im Sotorasib-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm in den Skalen Atemnot (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,57]), $p < 0,0001$), Husten (HR: 0,50 (95 %-KI [0,33; 0,76]), $p = 0,0010$), Hämoptyse (HR: 0,39 (95 %-KI [0,20; 0,78]), $p = 0,0058$), Alopezie (HR: 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,12]), $p < 0,0001$), periphere Neuropathie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,87]), $p = 0,0063$), wunder Mund (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,60]), $p < 0,0001$) und Dysphagie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,40; 0,93]), $p = 0,0210$) statistisch signifikant seltener auf. Darüber hinaus zeigte sich bei zwei von vier Skalen ein positiver Trend zugunsten von Sotorasib.

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS trat unter Sotorasib (Median: 5,2 Monate) im Vergleich zu Docetaxel (Median: 1,6 Monate) mehr als dreimal später ein. Der Behandlungsunterschied entspricht einer um 45,0 % statistisch signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu erleiden (HR: 0,55 (95 %-KI [0,40; 0,76]), $p = 0,0002$).

Die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand

des PGI-C. Für die Symptome Husten (HR: 0,24 (95 %-KI [0,09; 0,66]), $p = 0,0028$) und Kurzatmigkeit (HR: 0,26 (95 %-KI [0,12; 0,56]), $p = 0,0002$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Für das Symptom Schmerzen in der Brust ergab sich ein Vorteil zugunsten von Sotorasib. Die Ergebnisse des PGI-C sind konsistent zu den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 / LC13, in welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Sotorasib in Bezug auf Husten und Kurzatmigkeit / Atemnot zeigte.

In Bezug auf die Schmerzsymptomatik, beurteilt anhand des BPI-SF, zeigte sich für die einzelnen Schmerzdimensionen jeweils ein positiver Trend unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel

Gesamtschau Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Gesundheitsskala, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, waren durchweg nur positive Effekte unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel zu beobachten. Für den globalen Gesundheitsstatus (HR: 0,68 (95 %-KI [0,50; 0,94]), $p = 0,0190$), die körperliche Funktion (HR: 0,51 (95 %-KI [0,36; 0,72]), $p = 0,0001$), die Rollenfunktion (HR: 0,62 (95 %-KI [0,46; 0,85]), $p = 0,0025$), die kognitive Funktion (HR: 0,66 (95 %-KI [0,47; 0,92]), $p = 0,0148$) und die soziale Funktion (HR: 0,57 (95 %-KI [0,41; 0,78]), $p = 0,0003$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied für Sotorasib gegenüber Docetaxel. Die Skala zur emotionalen Funktion war unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel vorteilhaft.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit war mit 19,9 Wochen im Sotorasib-Arm im Vergleich zu 12,0 Wochen im Docetaxel-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnittes deutlich länger. Um die damit einhergehende unterschiedliche Beobachtungsdauer angemessen zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen für die UE-Auswertungen durchgeführt. Neben der Betrachtung der unter Behandlung aufgetretenen UE, wurde zusätzlich noch das Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) -Instrument sowie der Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) – Frage General Population 5 (GP5) zur Bewertung der Beeinträchtigung durch die hervorgerufenen UE einbezogen.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der Studie CodeBreak 200 trat bei 98,2 % im Sotorasib-Arm und 98,0 % im Docetaxel-Arm mindestens ein UE auf. Der Unterschied zeigte eine um 46,0 % geringere Wahrscheinlichkeit für ein UE unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,540 (95 %-KI [0,428; 0,682]); $p < 0,001$). Für das Auftreten von schweren UE gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 (HR: 0,846 (95 %-KI [0,642; 1,116]), $p = 0,24$), von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (HR: 0,814 (95 %-KI [0,589; 1,124]), $p = 0,22$) und den Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE (HR: 0,790 (95 %-KI [0,451; 1,386]), $p = 0,40$) ergab sich jeweils ein positiver Trend für Sotorasib.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen bestätigen die Ergebnisse zur Hauptanalyse konsistent.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im SAP wurden die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)-Lebertoxizität, Nierentoxizität und Pneumonie a priori definiert und mit Fokus auf die Intervention ausgewählt. Zum vorliegenden Datenschnitt konnte ausschließlich für das AESI-Lebertoxizität ein signifikant höheres Auftreten unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei der Gesamtrate (HR: 2,721 (95 %-KI [1,483; 4,994]); $p < 0,001$) und den schweren UE (HR: 13,918 (95 %-KI [3,297; 58,761]), $p < 0,001$) beobachtet werden. Für die SUE einer Lebertoxizität war kein Unterschied zwischen Sotorasib und Docetaxel feststellbar. In Bezug auf die AESI einer Nierentoxizität und Pneumonie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)

Es zeigten sich fast ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Sotorasib (sechs SOC und 18 PTs) im Vergleich zu Docetaxel (zwei SOC und zwei PTs) hinsichtlich der UE nach SOC und PT.

Eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE nach SOC und PT unter Sotorasib konnte hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,482 (95 %-KI [0,313; 0,741]), $p < 0,001$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,439 (95 %-KI [0,297; 0,650]), $p < 0,001$), Erkrankungen des Nervensystems (HR: 0,490 (95 %-KI [0,330; 0,729]), $p < 0,001$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR: 0,692 (95 %-KI [0,491; 0,976]), $p = 0,037$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 0,406 (95 %-KI [0,269; 0,612]), $p < 0,001$) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 0,347 (95 %-KI [0,252; 0,476]), $p < 0,001$) beobachtet werden. In Bezug auf die PTs zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten unter Sotorasib u. a. auch in den bei der Symptomatik als belastend empfundenen Ereignissen Husten (HR: 0,478 (95 %-KI [0,260; 0,876]), $p = 0,013$), Alopezie (HR: 0,064 (95 %-KI [0,020; 0,209]), $p < 0,001$), Obstipation (HR: 0,537 (95 %-KI [0,311; 0,928]), $p = 0,028$) und Fatigue (HR: 0,394 (95 %-KI [0,247; 0,629]), $p < 0,001$).

Ein höheres Auftreten unter Sotorasib ergab sich in Bezug auf die SOC Leber- und Gallenerkrankungen (HR: 5,590 (95 %-KI [1,671; 18,702]), $p = 0,002$) und Erkrankungen der Niere und Harnwege (HR: 2,612 (95 %-KI [1,077; 6,332]), $p = 0,030$) sowie die PTs erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (HR: 14,881 (95 %-KI [1,986; 111,486]), $p < 0,001$), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (HR: 14,609 (95 %-KI [1,953; 109,274]), $p < 0,001$), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR: 3,326 (95 %-KI [0,958; 11,545]), $p = 0,048$) sowie dem PT Brustschmerz (HR: 4,295 (95 %-KI [0,909; 20,302]), $p = 0,038$). Keines dieser Ereignisse spiegelte sich in einer klinisch relevanten Beeinträchtigung in der Symptomatik oder auch des FACT-G GP5 wider.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,250 (95 %-KI [0,126; 0,497]), $p < 0,001$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,199 (95 %-KI [0,099; 0,399]), $p < 0,001$) einschließlich des PT Pneumonie (HR: 0,048 (95 %-KI [0,007; 0,353]), $p < 0,001$) sowie für das PT Fatigue (HR: 0,314 (95 %-KI [0,095; 1,045]), $p = 0,043$) aus der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Das erhöhte Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR: 2,487 (95 %-KI [1,263; 4,896]), $p = 0,007$) unter Sotorasib wurde hauptsächlich durch das PT Diarrhö (HR: 4,750 (95 %-KI [1,649; 13,686]), $p = 0,002$) bestimmt, welches basierend auf den Auswertungen zur Symptomatik des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,4681$) sowie des FACT-G GP5 seitens der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als nicht belastend empfunden wurde. Zudem traten schwere UE der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien unter Sotorasib signifikant häufiger auf (HR: 2,846 (95 %-KI [1,263; 6,410]), $p = 0,010$), welche jedoch überwiegend einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können (siehe Tabelle 4-66).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In Bezug auf die SUE nach SOC und PT zeigten sich mit Ausnahme der Ereignisse zur SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien nur signifikante Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Zu diesen gehörten die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,130 (95 %-KI [0,030; 0,563]), $p = 0,002$) und die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,211 (95 %-KI [0,106; 0,418]), $p < 0,001$) einschließlich dem PT Pneumonie (HR: 0,039 (95 %-KI [0,005; 0,294]), $p < 0,001$).

PRO-CTCAE

Bei Betrachtung der Häufigkeit, des Schweregrads und / oder der Beeinträchtigung der aufgetretenen UE anhand des PRO-CTCAE zeigte sich in den Attributfragen zum Schweregrad jeweils eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib eine relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte hinsichtlich Wunden, offenen Stellen in Mund / Hals (HR: 0,26 (95 %-KI [0,16; 0,42]), $p < 0,0001$), rissige Mundwinkel (HR: 0,38 (95 %-KI [0,23; 0,61]), $p < 0,0001$), Schmerzen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,93]), $p = 0,0191$) und Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,44; 0,88]), $p = 0,0064$) gegenüber Docetaxel zu erleiden. In den weiteren Attributen bzw. -fragen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

FACT-G GP5

Das geringere Auftreten von UE sowie auch relevanten schweren und schwerwiegenden UE unter Sotorasib spiegelte sich auch anhand des FACT-G GP5 wider. Die Wahrscheinlichkeit für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der durch die Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen war unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel um 48,0 % geringer. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR: 0,52 (95 %-KI [0,38; 0,70]), $p < 0,0001$).

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 zeigen, dass Sotorasib ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und allgemein gut verträglich ist. Im Vergleich zu Docetaxel wies Sotorasib ein signifikant geringeres Auftreten von generellen UE sowie der bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT auf. Das im Vergleich zu Docetaxel bessere Sicherheitsprofil unter Sotorasib zeigte sich auch anhand der durchgeführten PRO-Instrumente, in welchen die Belastung und Beeinträchtigung durch die UE jeweils signifikant stärker unter Docetaxel empfunden werden. Die unter Sotorasib vereinzelt erhöht auftretenden Ereignisse stellten für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hingegen keine Belastung dar, wie es mittels der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse hinsichtlich einer Belastung durch die Nebenwirkungen u. a. einer Alopezie, rissigen Mundwinkeln oder Taubheitsgefühl in Händen und Füßen unter Docetaxel spiegelt die für die Patientinnen und Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen der Behandlungsrealität wider.

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

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. In der Gesamtschau kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sotorasib gegenüber Docetaxel erfolgte unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 10,64 vs. 11,30 HR [95 %-KI]: 1,010 [0,766; 1,331] p-Wert: 0,94	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS anhand des BICR	Monate (Median): 5,62 vs. 4,47 HR [95 %-KI]: 0,663 [0,509; 0,864] p-Wert: 0,003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechen anhand des BICR	ORR Ereignisse: 28,1 % vs. 13,2 % RR [95 %-KI]: 2,125 [1,352; 3,340] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	DCR Ereignisse: 82,5 % vs. 60,3 % RR [95 %-KI]: 1,359 [1,183; 1,561] p-Wert < 0,001	
	DOR Monate (Median): 8,64 vs. 6,80 HR [95 %-KI]: 0,422 [0,219; 0,815] p-Wert: 0,022	

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 ^{a, b}	Fatigue Monate (Median): 7,6 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,62] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Atemnot Monate (Median): 8,3 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,64 [0,45; 0,91] p-Wert = 0,0113	
	Appetitlosigkeit Monate (Median): 5,9 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,68 [0,49; 0,96] p-Wert = 0,0279	
	Obstipation Monate (Median): 12,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74] p-Wert = 0,0002	
EORTC QLQ-LC13 ^{a, b}	Atemnot Monate (Median): 13,1 vs. 3,3 HR [95 %-KI]: 0,39 [0,26; 0,57] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Husten Monate (Median): 16,6 vs. 4,6 HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,76] p-Wert = 0,0010	
	Hämoptyse Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,39 [0,20; 0,78] p-Wert = 0,0058	
	Alopezie Monate (Median): n. e. vs. 0,7 HR [95 %-KI]: 0,07 [0,05; 0,12] p-Wert < 0,0001	
	Periphere Neuropathie Monate (Median): 10,3 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,42; 0,87] p-Wert = 0,0063	
	Wunder Mund Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,39 [0,26; 0,60] p-Wert < 0,0001	
	Dysphagie Monate (Median): n. e. vs. 6,9 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,40; 0,93] p-Wert = 0,0210	

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS ^a	Monate (Median): 5,2 vs. 1,6 HR [95 %-KI]: 0,55 [0,40; 0,76] p-Wert = 0,0002	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-C ^{a, b}	Husten Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,66] p-Wert = 0,0028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Kurzatmigkeit Monate (Median): n. e. vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,26 [0,12; 0,56] p-Wert = 0,0002	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 ^{a, b}	Globaler Gesundheitsstatus Monate (Median): 4,2 vs. 2,3 HR [95 %-KI]: 0,68 [0,50; 0,94] p-Wert = 0,0190	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Körperliche Funktion Monate (Median): 9,8 vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,51 [0,36; 0,72] p-Wert = 0,0001	
	Rollenfunktion Monate (Median): 3,5 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,85] p-Wert = 0,0025	
	Kognitive Funktion Monate (Median): 5,6 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,66 [0,47; 0,92] p-Wert = 0,0148	
	Soziale Funktion Monate (Median): 4,9 vs. 2,1 HR [95 %-KI]: 0,57 [0,41; 0,78] p-Wert = 0,0003	
Sicherheit		
UE	Monate (Median): 0,72 vs. 0,16 HR [95 %-KI]: 0,540 [0,428; 0,682] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Monate (Median): 3,02 vs. 2,96 HR [95 %-KI]: 0,846 [0,642; 1,116] p-Wert = 0,24	
SUE	Monate (Median): 8,84 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,814 [0,589; 1,124] p-Wert = 0,22	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,790 [0,451; 1,386] p-Wert = 0,40	

Endpunkt	Studie CodeBreak 200 Sotorasib vs. Docetaxel	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 0,72 vs. 0,16 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,422; 0,673] p-Wert < 0,001	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 3,35 vs. 2,96 HR [95 %-KI]: 0,803 [0,606; 1,062] p-Wert = 0,13	
SUE ohne Progressionsereignisse ^c	Monate (Median): 9,86 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,727 [0,522; 1,012] p-Wert = 0,061	
AESI	<p><u>Lebertoxizität – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 2,721 [1,483; 4,994] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Lebertoxizität – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 13,918 [3,297; 58,761] p-Wert < 0,001</p> <p><u>Lebertoxizität – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.] p-Wert = n. b.</p>	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
	<p><u>Nierentoxizität – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 1,188 [0,674; 2,096] p-Wert = 0,56</p> <p><u>Nierentoxizität – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,629 [0,139; 2,850] p-Wert = 0,58</p> <p><u>Nierentoxizität – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 1,433 [0,138; 14,916] p-Wert = 0,77</p>	
	<p><u>Pneumonie – Gesamtrate</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,696 [0,174; 2,789] p-Wert = 0,61</p> <p><u>Pneumonie – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,314 [0,063; 1,552] p-Wert = 0,17</p> <p><u>Pneumonie – SUE</u> Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,274 [0,029; 2,639] p-Wert = 0,23</p>	

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

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

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

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

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

Für die untersuchte schwer zu behandelnde Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, zeigen die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 für Sotorasib deutliche Vorteile in der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib gegenüber der ZVT Docetaxel treffen:

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis
 - einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes,
 - einer Verdoppelung der Ansprechrate,
 - einer Verbesserung der Ansprechqualität und Krankheitskontrollrate sowie Verlängerung des Ansprechens,
 - einer konsistenten bzw. stringenten Abschwächung sowie spürbarer Linderung der schweren Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik,
 - einer damit einhergehenden deutlichen und signifikanten Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.
- In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen** durch die deutliche und signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung im Behandlungsverlauf und einer dadurch deutlichen Verbesserung der Lebensqualität trotz der Schwere der Erkrankung im AWG.
- In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden** im Ausmaß beträchtlich, da die Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel überwiegen und die hervorgerufenen Nebenwirkungen als deutlich geringer belastend und beeinträchtigend wahrgenommen werden.

Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Sotorasib bei der Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, im Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT Docetaxel zu bewerten?

Zur Bewertung der Fragestellung wird die Studie CodeBreak 200 herangezogen, eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, aktivkontrollierte Phase III Studie. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation mit Progression nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie [Amgen 2022a].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die einmal tägliche orale Gabe von 960 mg Sotorasib [Amgen 2022a].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Patientenpopulationen B und C, für welche in Abhängigkeit von der Vortherapie unterschiedliche ZVTs festgelegt wurden (siehe Tabelle 4-2), in seinem Beschluss zu Sotorasib in der vorliegenden Indikation vom 04. August 2022 befristet [G-BA 2021a, G-BA 2022b]. In Anlehnung an die Kodierung der Ersteinreichung werden die Nummerierungen der Fragestellung sowie die alphabetische Zuordnung zu den Patientenpopulationen beibehalten.

Tabelle 4-2: ZVTs in Abhängigkeit der vom G-BA definierten und befristeten Patientenpopulationen (Fragestellungen)

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
2	B) nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbine

a: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren.
b: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie.
c: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %).
d: Nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; TPS: Prozentwert positiver Tumorzellen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.
Quelle: [Schütte et al. 2022, G-BA 2021a]

Im vorliegenden Dossier werden in Abschnitt 4.3.1.3 die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie CodeBreak 200 dargestellt. Eine Aufteilung der Gesamtpopulation in die beiden befristeten Teilpopulationen gemäß Tabelle 4-2 wird nicht vorgenommen, da die Studienpopulation mehrheitlich (96,8 %) der in Fragestellung 3 definierten Teilpopulation C entspricht [IQWiG 2022a]. Wie nachfolgend im Abschnitt „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ beschrieben (Tabelle 4-12), hatten insgesamt 334 der 345 NSCLC-Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern der CodeBreak 200 Studie (96,8 %) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine vorherige systemische Therapie

mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem Programmed Cell Death Protein 1 (PD1)- oder Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor entweder kombiniert oder sequenziell erhalten [Amgen 2022b].

Endpunkte

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

Studientyp

Die Studie CodeBreak 200 liefert einen direkten Vergleich von Sotorasib und Docetaxel (RCT). Studien niedrigerer Evidenzstufen werden daher nicht einbezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) definiert. Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache.

Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Sotorasib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studienpopulation	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG von Sotorasib entspricht.
2	Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Sotorasib (einmal tägliche orale Gabe von 960 mg)	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie ^a	<u>Teilpopulation B:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder • Pemetrexed oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib <u>Teilpopulation C:</u> Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	
7	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache
<p>a: Darstellung der ZVT entsprechend der Definition durch den G-BA, siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.1 [G-BA 2021a] sowie ausschließlich für die befristeten Teilpopulationen B und C [G-BA 2022b].</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; <i>KRAS</i>: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.11.2022 über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] durchgeführt. Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte direkt in CENTRAL. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Sotorasib umgesetzt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das übergeordnete Anwendungsgebiet (AWG) eingegrenzt. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Eine Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT war in der Cochrane-Datenbank CENTRAL nicht notwendig, da die Datenbank diesen bereits beinhaltet. Für die Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] wurde der validierte Filter nach Wong sowie für MEDLINE[®] zusätzlich der Filter von Cochrane nach Lefebvre angewendet [Lefebvre et al. 2011, Wong et al. 2006].

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und das ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/>) der WHO durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention Sotorasib einschließlich Synonyme und ohne Studientyp (RCT) berücksichtigt.

Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen. Die Registerrecherche in EU-CTR, ICTRP und ClinicalTrials.gov wurde am 23.11.2022 durchgeführt.

Entsprechend der Anforderung des G-BA wurde am 23.11.2022 eine Suche nach den bereits identifizierten relevanten Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem AMIce; (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Rahmen der Suche auf der Webseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff, dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen.

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

- Sotorasib (Wirkstoff), LUMYKRAS[®] (Handelsname), CodeBreak 200, 20190009 (relevante Studie), NCT04303780, EUCTR2019-003582-18, ICTRP: NCT04303780 (Registernummern)

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurden anhand der vorab definierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C gelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls ein dritter Reviewer konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene, gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA, mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert [G-BA 2022c].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Charakteristika der Studie CodeBreak 200 wurden auf Basis des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) anhand der Items 2b bis 14b nach den Vorgaben von CONSORT im Anhang 4-E separat dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

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

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

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

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Für die Studie CodeBreak 200 werden nachfolgend die demographischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beschrieben sowie die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden folgende Charakteristika herangezogen:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Ethnische Herkunft
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Körperoberfläche
- Body-Mass-Index (BMI)
- Raucher-Anamnese

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Vorausgegangene Therapielinien
- Vorausgegangene Therapie
- Metastasen
- Histologischer Typ
- Krankheitsstadium
- Bestes Ansprechen auf die vorherige Therapielinie
- Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung
- PD-L1-Proteinexpression
- Mutationen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie CodeBreak 200 liegt insgesamt ein Datenschnitt vom 02.08.2022 (Data Snapshot: 23.08.2022) vor, welcher die primäre Analyse des PFS darstellt. Gemäß SAP waren zwar ursprünglich die nachfolgenden Interimsanalysen geplant, welche jedoch nicht durchgeführt wurden, da zum vorliegenden Datenschnitt bereits die erforderliche Anzahl an Ereignissen für das PFS und Gesamtüberleben erreicht wurde.

Geplant aber nicht durchgeführt wurde [Amgen 2021a, Amgen 2022c]:

- die erste Interimsanalyse nach Auftreten von ungefähr 70 % (160 Ereignisse) aller PFS-Ereignisse oder nach Beendigung der Rekrutierung und einer sechswöchigen Nachbeobachtung der letzten randomisierten Studienteilnehmerin oder des letzten randomisierten Studienteilnehmers, je nachdem was später eintrat. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zum PFS wurde eine administrative Zwischenauswertung zum Gesamtüberleben durchgeführt.
- Die zweite Interimsanalyse des PFS nach ungefähr 19 Monaten ab dem Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Studienteilnehmerin oder des ersten Studienteilnehmers bzw. nach 230 PFS-Ereignissen oder Beendigung der Rekrutierung und einer sechswöchigen Nachbeobachtung der letzten randomisierten Studienteilnehmerin oder des letzten randomisierten Studienteilnehmers, je nachdem was später eintritt. An den primären Datenschnitt zum PFS ist eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, nach etwa 175 eingetretenen Ereignissen, geknüpft. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben war

nach 198 Ereignissen bzw. 22 Monate nach Einschluss der ersten Studienteilnehmerin oder des ersten Studienteilnehmers geplant.

Eine finale Analyse findet statt, wenn die letzte Studienteilnehmerin oder der letzte Studienteilnehmer die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die Studie CodeBreak 200 noch laufend.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben stellt einen Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als valider patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte PFS, Ansprechen, ZNS-Rezidiv und Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C und BPI-SF) zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

PFS

Operationalisierung

Der Endpunkt PFS wurde als die Zeit in Monaten beginnend vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert. Die Beurteilung des Tumors erfolgte mittels der bildgebenden Verfahren einer Magnetresonanztomographie (MRT) und / oder einer kontrastverstärkten Computertomographie (CT). Das Fortschreiten der Erkrankung wurde anhand eines BICR gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST Version 1.1) bewertet. Zudem wurde im Rahmen einer supportiven Analyse die Krankheitsprogression durch den Prüfarzt beurteilt.

Eine Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) wurde definiert als eine relative Zunahme um mindestens 20 % in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die

absolute Zunahme mindestens 5 mm der Summe der Durchmesser der Zielläsionen betragen muss. Zur Beurteilung wurde als Referenzwert die kleinste in der Studie ermittelte Summe (einschließlich dem Wert zu Studienbeginn, wenn dieser die kleinste Summe darstellte) herangezogen. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wurde ebenfalls als Progression gewertet.

Patientenrelevanz

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

Die EMA sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) bewerten das PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens onkologischer Therapien herangezogen werden sollte [DGHO 2010, EMA 2019]. In einer Patientenpräferenzstudie bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC wurde darüber hinaus gezeigt, dass das PFS ein entscheidendes Kriterium für die Therapieentscheidung ist, was die Relevanz des Endpunkts aus Perspektive der Patientinnen und Patienten mit NSCLC unterstreicht [Mühlbacher und Bethge 2015].

Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunkts PFS ist gegeben.

Ansprechen

Das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand der ORR, Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) erfasst.

Operationalisierung

Die ORR wurde als der Anteil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) ein bestätigtes komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder ein bestätigtes partielles Ansprechen (Partial Response, PR) erreichten, definiert. Die Beurteilung des Tumors erfolgte zentral durch einen BICR entsprechend RECIST Version 1.1 auf Basis der Befunde bildgebender Verfahren (CT oder MRT). Die CR und PR erforderten eine radiologische Bestätigung des Befundes nach mindestens vier Wochen. Die regulär nachfolgende Untersuchung konnte für die Bestätigung des Ansprechens herangezogen werden.

Gemäß RECIST Version 1.1 ist für eine CR die vollständige Rückbildung aller Zielläsionen, eine maximale Länge der kleinen Achse aller pathologischen Lymphknoten < 10 mm, das Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und die Normalisierung der Tumormarker erforderlich. Eine PR erfordert eine mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der

Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser zu Studienbeginn.

Die DCR ist als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ORR (CR oder PR) oder einer für mindestens sechs Wochen gemessenen stabilen Erkrankung (Stable Disease, SD) gemäß RECIST Version 1.1 und BICR definiert.

Eine SD ist definiert als eine weder ausreichende Abnahme zur Qualifizierung für eine PR noch eine ausreichende Zunahme zur Erreichung einer Krankheitsprogression, wobei als Referenzwert die kleinste Summe der Durchmesser während der Studie dienen.

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Nachweis einer CR oder PR (was zuerst dokumentiert wurde) bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Die Beurteilung des Tumors und des Ansprechens erfolgte gemäß RECIST Version 1.1 durch einen BICR. Die DOR wurde nur für Studienteilnehmerinnen oder Studienteilnehmer berechnet, die ein bestätigtes BOR von PR oder CR erreichten.

Patientenrelevanz

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

Die DCR erfasst alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die auf die Behandlung angesprochen haben und zusätzlich auch diejenigen, bei denen es zu einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen ist. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist in der Regel keine Änderung der Medikation angezeigt, wodurch neue therapiebedingte Nebenwirkungen vermieden werden. Die psychische und physische Belastung der Patientinnen und Patienten ist, bedingt durch die Krankheitskontrolle, reduziert.

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

Zusammenfassend werden die Patientenrelevanz und die Validität des Endpunkts Ansprechen als bestätigt angesehen.

ZNS-Rezidiv

Operationalisierung

Der Endpunkt ZNS-Rezidiv wurde als die Zeit in Monaten beginnend vom Datum der Randomisierung bis zum Rezidiv der ZNS-Erkrankung, definiert. Die Bewertung des Endpunktes erfolgt für die Teilpopulation der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die bei Studieneinschluss eine vorherige ZNS-Erkrankung aufwiesen.

Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit Hirnmetastasen oder einer Vorgeschichte an Hirnmetastasen, war ein kontrastverstärktes MRT des Gehirns (kontrastverstärkter CT-Scan, wenn keine MRT möglich ist) bei Screening und bei jeder Tumoruntersuchung erforderlich.

Patientenrelevanz

ZNS-Metastasen treten häufig bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC, insbesondere beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom auf [Peters et al. 2016, Rangachari et al. 2015]. Neben einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität sind Hirnmetastasen mit einer erheblichen Reduktion der Lebenserwartung verbunden [Roughley et al. 2014]. Das Vorliegen von Hirnmetastasen äußert sich in starken kognitiven Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen und Übelkeit begleitet von Angst und depressiven Verstimmungen und stellt somit eine unmittelbare Belastung der Patientinnen und Patienten dar [Argyriou et al. 2006, Cordes et al. 2014]. Zudem besteht bei einem Wiederauftreten von Hirnmetastasen die Möglichkeit eines Therapiewechsels oder einer Ganzhirnbestrahlung, welche die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten irreversibel beeinträchtigt [Schütte et al. 2022]. Das Verhindern eines Wiederauftretens von ZNS-Metastasen stellt somit ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel dar.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatientinnen und -patienten [Aaronson et al. 1993, Nolte et al. 2019, G-BA 2020a, G-BA 2021b]. Er beinhaltet neben fünf Funktionsskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitszustand, die der Lebensqualität zugeordnet werden, drei symptomorientierte Skalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz) sowie darüber hinaus sechs weitere symptomorientierte Einzelitems von denen Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö im Dossier dargestellt werden. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung von Symptomen sowie Lebensqualität bei NSCLC-Patientinnen und -patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert [Aaronson et al. 1993, Braun et al. 2011, Hjermstad et al. 1995, Teckle et al. 2011].

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validierter, 13 Items umfassender Lungenkarzinomspezifischer Fragebogen, der eine modulare Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 für die Verwendung in klinischen Studien zum Lungenkarzinom darstellt [Bergman et al. 1994]. Der EORTC QLQ-LC13 umfasst Lungenkarzinom-assoziierte Symptome (d. h. Husten,

Hämoptysen (Bluthusten), Atemnot und Schmerzen) sowie Nebenwirkungen der konventionellen Chemo- und Strahlentherapie (d. h. Haarausfall, Neuropathie, Mundschmerzen und Dysphagie [Schluckstörung]).

Die Antworten zu den Symptomskalen beider Fragebögen werden auf einer vierstufigen Likert-Skala von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Ergebnisse der Skalen werden für die Auswertung linear zu Werten von 0 bis 100 transformiert. Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 entspricht ein niedrigerer Wert einer geringeren Symptomatik [Cocks et al. 2007, Fayers 2001].

Patientenrelevanz

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

Die Symptomatik gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des Lungenkarzinom-spezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13 werden als valide Instrumente angesehen und wurden auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [G-BA 2020b, G-BA 2020a].

EQ-5D-VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D setzt sich aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala zusammen. Der Gesundheitszustand wird anhand der fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, gewohnte Aktivitäten, Schmerzen / Unbehagen und Ängste / Depressionen auf einer fünfstufigen Skala (keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, schwere Probleme und extreme Probleme) bewertet, aus welchem sich ein Nutzwert ableiten lässt. Die Ergebnisse zum EQ-5D-Nutzwert werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da diese nur im Vergleich zu einer spezifischen Referenzpopulation interpretierbar sind und diese im Nutzenbewertungsverfahren nicht akzeptiert werden [IQWiG 2017a]. Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und valides generisches Instrument zur Messung der

Veränderung des Gesundheitszustandes bzw. des aktuellen Befindens der Patientinnen und Patienten [Szendé A. 2014]. Die Patientinnen und Patienten bewerten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100. Dabei steht ein Wert von 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [EuroQol Research Foundation 2019].

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS stellt ein valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes dar und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen vom G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beim NSCLC akzeptiert [G-BA 2020b, IQWiG 2017b].

PGI-S / PGI-C

Operationalisierung

Der PGI-S ist ein generisches Instrument, das zur Bewertung des Schweregrads spezifischer Krankheitssymptome verwendet werden kann (Ein-Item-Skala). Der PGI-S wird krankheitsübergreifend eingesetzt und adressiert beim NSCLC bzw. in der Studie CodeBreak 200 die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust. Die Wahrnehmung der Schwere der Symptome in der letzten Woche wird durch die Patientinnen und Patienten anhand einer vierstufigen Skala (keine Symptome, milde Symptome, moderate Symptome und schwere Symptome) bewertet [Amgen 2022c].

Der PGI-C ist ein generisches Instrument, welches als Ein-Item-Skala zur Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustands im Vergleich zu Studienbeginn (Referenzzeitpunkt der Studie CodeBreak 200) herangezogen wird. Der PGI-C bewertet in der Studie die Veränderung der Symptome Husten, Atemnot bzw. Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust. Die Patientinnen und Patienten bewerten selbständig die Veränderung der Symptomatik anhand von fünf Kategorien (starke Verbesserung, geringfügige Verbesserung, keine Veränderung, geringfügige Verschlechterung und starke Verschlechterung) [Amgen 2022c].

Patientenrelevanz

Die Instrumente PGI-C und PGI-S ermöglichen die Beurteilung der Schwere sowie der Veränderung der wichtigsten Lungenkarzinom-spezifischen Symptome und sind daher als unmittelbar bewertungsrelevant für die Patientinnen und Patienten, insbesondere im zugrundeliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium, anzusehen. Die Konstruktvalidität des PGI-S wird als hoch eingestuft und eine Validierung wurde bereits in unterschiedlichen Indikationen durchgeführt [Bjelic-Radisic et al. 2013, Snyder et al. 2021, Viktrup et al. 2012, Yalcin und Bump 2003]. Der PGI-C ist ein in Zulassungsstudien breit eingesetzter Fragebogen [Bansal et al. 2015]. Der PGI-C und der PGI-S wurden vom G-BA bereits in verschiedenen Indikationen akzeptiert und als patientenrelevant erachtet [G-BA 2019, G-BA 2021c].

BPI-SF

Operationalisierung

Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den wahrgenommenen Schmerz im Alltag. Der BPI-SF besteht aus neun Items und einer 11-Punkte-Skala (Schmerzintensität: 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz; Beeinträchtigung durch den Schmerz [Frage 9]: 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung). Aus den Fragen drei bis sechs lässt sich die mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score), aus der Frage drei der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) und aus den Fragen 9 A bis G die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) errechnen [Cleeland und Ryan 1994]. Niedrige Werte geben eine geringe Schmerzintensität / Beeinträchtigung durch den Schmerz an.

Patientenrelevanz

Der BPI-SF wurde zur Evaluation des Schmerzes bei Krebspatienten entwickelt und ist in diesem Bereich etabliert und validiert. [Kumar 2011, Radbruch et al. 1999].

Schmerzen (z. B. in der Brust) stellen eine der Hauptbeschwerden von Patientinnen und Patienten mit NSCLC dar und führen zu einer lebenslangen und starken Beeinträchtigung der Lebensqualität [Spiro et al. 2007]. Die Erfassung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den Schmerz wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen und in Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert [G-BA 2020a, G-BA 2021b].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 wurde bereits im Rahmen des Endpunktes „EORTC QLQ-C30“ in der Nutzenkategorie Morbidität beschrieben. Im Rahmen der Nutzenkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und der globale Gesundheitsstatus (Gesamtwert) präsentiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wird als valides Instrument angesehen und auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [G-BA 2020b, G-BA 2020a]. Eine direkt durch die Patientin oder den Patienten berichtete Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patientenrelevanter therapeutischer Effekt. Dies wurde durch den Rapid Report des IQWiG bestätigt, in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein „direktes patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ beschrieben wurde [IQWiG 2011]. Die Erhebung und Operationalisierung der Lebensqualität in klinischen Studien soll dabei mit anerkannten und

validierten Messinstrumenten vorgenommen werden [EMA 2005, FDA 2009]. Für eine Therapie gilt dabei, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten nicht verschlechtern, sondern im besten Fall verbessern sollte [DGHO 2013].

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für die Studie CodeBreak 200 UE und Ergebnisse zum PRO-CTCAE-Instrument und dem Einzelitem GP5 des FACT-G betrachtet.

UE

Operationalisierung

UE wurden für alle Patientinnen und Patienten erfasst, die eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben haben. Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage (\pm sieben Tage) nach Einnahme der letzten Dosis oder der Visite zu Studienende, je nachdem was früher eintrat, auftraten.

UE wurden innerhalb der Studie CodeBreak 200 gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert und die Einstufung des Schweregrads anhand der National Cancer Institute (NCI)-CTCAE-Kriterien Version 5.0 vorgenommen.

AESI waren im Studienbericht der Studie CodeBreak 200 vorab definiert. Die Ereignisse Lebertoxizität (Standardised MedDRA Query [SMQ]: Lebererkrankungen [„Broad“-Definition]), Nierentoxizität (SMQ: akutes Nierenversagen; chronische Nierenerkrankung [jeweils „Broad“-Definition]) und Pneumonie (SMQ: interstitielle Lungenerkrankung [„Broad“-Definition]) wurden u. a. auf Grundlage von präklinischen Untersuchungen und Daten aus klinischen Prüfungen definiert.

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie CodeBreak 200 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse
- Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

- UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)
- Gesamtrate AESI
- Gesamtrate schwere AESI (CTCAE Grad ≥ 3)
- Gesamtrate schwerwiegende AESI

Progressionsereignisse sind definiert als jegliche PT, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten.

Patientenrelevanz

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind UE patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben. Nach § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) ist eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen [G-BA 2022c].

PRO-CTCAE

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

Operationalisierung

Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek Version 1.0 besteht aus 124 Einzelfragen, die entwickelt wurden, um 78 symptomatische UE von Patientinnen und Patienten mit Hilfe von ein bis drei Attributfragen (d. h. Häufigkeit, Schweregrad und / oder Beeinträchtigung der UE) zu erfragen [Basch et al. 2014]. Der Erfassungszeitraum für PRO-CTCAE umfasst die letzten sieben Tage.

Der PRO-CTCAE wurde im Hinblick auf Konstruktvalidität, Test-Re-Test-Reliabilität und Item-Response getestet und validiert [Dueck et al. 2015]. Die zehn ausgewählten Fragen sind: Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals (Schweregrad, Beeinträchtigung), rissige Mundwinkel (Schweregrad), juckende Haut (Schweregrad), Verlust / Risse oder Beulen / Farbveränderungen an den Fuß- oder Fingernägeln (ja / nein), Taubheitsgefühl in Händen und Füßen (Schweregrad, Beeinträchtigung), Schmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung), Muskelschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung) und Gelenkschmerzen (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung). Zudem können fünf weitere Symptome von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern berichtet werden, für welche der Schweregrad ebenfalls innerhalb der letzten sieben Tage zu bewerten ist.

Patientenrelevanz

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

FACT-G GP5

Operationalisierung

Mit dem generischen Fragebogen FACT-G lässt sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheben. Der FACT-G umfasst insgesamt 27 Fragen, welche vier Subskalen zugeordnet werden [Smith 2014]:

- Körperliches Wohlbefinden (PWB)
- Funktionales Wohlbefinden (FWB)
- Soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB)
- Emotionales Wohlbefinden (EWB)

Das Einzelitem GP5, zugehörig zur Subskala körperliches Wohlbefinden, erhebt die hervorgerufenen Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“). Die Bewertung erfolgt anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen [Amgen 2021b]. Das Einzelitem GP5 wurde evaluiert und als nützlicher zusammenfassender Index der Auswirkung von Nebenwirkungen oder der Belastung für die einzelne Patientin oder den Patienten validiert [Pearman et al. 2018].

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erhebung der Bedeutung von Nebenwirkungen stellt ein direktes patientenrelevantes Instrument dar [IQWiG 2022a] und das Einzelitem GP5 des FACT-G ist bei Krebspatienten, einschließlich NSCLC-Patientinnen und Patienten in Deutschland, validiert [Griffiths et al. 2022].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

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

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

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

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie CodeBreak 200 nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für patientenrelevante Endpunkte werden entsprechend ihrer Relevanz im Kontext der Nutzenbewertung dargestellt. Im SAP der Studie CodeBreak 200 wurden zur Bewertung der Robustheit für den Endpunkt PFS verschiedene Zensierungsregeln angewendet, eine Bewertung durch den Prüfarzt durchgeführt sowie u. a. Analysen ohne Stratifizierung oder auf Basis der Per-Protocol (PP)-Population definiert. Weiterhin wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben neben den Sensitivitätsanalysen u. a. ohne Stratifizierung und der PP-Population weitere Analysen unter Berücksichtigung von Cross-over-Korrekturen geplant [Amgen 2021a, Amgen 2022c]. Hierzu wurden die seitens EMA und IQWiG

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

empfohlenen Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPFST), Inverse-Probability-of-Censoring Weighting (IPCW) und ein zweistufiger Ansatzes (Two-stage approach) verwendet und herangezogen [EMA 2018, IQWiG 2018]. Hinsichtlich der unterschiedlichen Endpunkte des Ansprechens (ORR, DCR und DOR) wurden zur Überprüfung des Effektes der Primäranalyse anhand des BICR jeweils Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie anhand der PP-Population geplant und durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt ZNS-Rezidiv berücksichtigte die Beurteilung durch den Prüfarzt anstatt des BICR. Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Imputationsverfahren für fehlende Werte untersucht [Amgen 2021a, Amgen 2022c].

Als post-hoc Sensitivitätsanalysen werden die UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen dargestellt.

Sensitivitätsanalysen werden gemäß Vorgaben und geplanten Methoden im SAP bzw. CSR dargestellt und weiterhin auch keine Subgruppenanalysen für diese durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3).

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

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

In der Studie CodeBreak 200 wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren a priori definiert und untersucht. Diese bezogen sich neben direkten Patientencharakteristika auch auf Spezifika der medizinischen Vorgeschichte. Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung gemäß Studienprotokoll gewählt. Mit den Subgruppenmerkmalen Ethnie, Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS und Anzahl an vorherigen Therapielinien wurden ebenso die Stratifizierungsfaktoren innerhalb der a priori definierten Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Tabelle 4-4: Subgruppenanalysen in der Studie CodeBreak 200

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Alter bei Studienbeginn	< 65, ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Region	Nordamerika und Europa, Rest der Welt Nordamerika, Europa, Rest der Welt
Bestes Ansprechen unter der unmittelbar vorherigen Therapie	Primär refraktär (Progression beim ersten Scan), unzureichendes Ansprechen (stabile Erkrankung), rezidivierend (initiales Therapieansprechen mit nachfolgendem Wachstum), nicht beurteilbar, Keine PD oder CR
Ethnie-1	Weiß, schwarz, asiatisch, andere
ECOG Performance-Status	0, 1
Lebermetastasen bei Studienbeginn	Ja, nein
Krankheitsstadium bei Studienbeginn	Lokal fortgeschritten und inoperabel, metastasiert
Raucher-Anamnese	Niemals, derzeit, früher
Histopathologie	Plattenepithelial, nicht-plattenepithelial
Hirnmetastasen bei Studienbeginn ^a	Ja, nein
Knochenmetastasen bei Studienbeginn	Ja, nein

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
PD-L1-Proteinexpression	< 1 %, ≥ 1 % < 50 %, ≥ 50 %
STK11-Mutation ^b	Ja, nein
KEAP1-Mutation ^b	Ja, nein
Vorhandensein von parallel auftretenden Mutationen zu Studienbeginn ^{b, c}	Ja, nein
Ethnie-2	Asiatisch, nicht asiatisch
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS	Ja, nein
Anzahl an vorherigen Therapielinien	1, 2, > 2
<p>a: Gemäß SAP ist auch eine Subgruppenanalyse zu Hirnmetastasen (ja, nein) geplant. Diese wird nachfolgend nicht dargestellt, da diese identisch zur oben aufgeführten Subgruppe „Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS (ja, nein) ist.</p> <p>b: Die Subgruppe war zu klein und wurde folglich nicht für den CSR sowie auch nicht für die Nutzenbewertung berechnet.</p> <p>c: Auf folgende parallel vorkommende Mutationen wurde untersucht: <i>EGFR, B-RAF, ALK, MET, HER2, RET, ROS1, NTRK, KRAS, NRAS, PIK3CA, TP53</i></p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; B-RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CR: vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Studienbericht; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KEAP1: Kelch-like ECH-associated protein 1; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epitheliale Transition; NRAS: Neuroblastoma RAS; NTRK: Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor; PD: Krankheitsprogression; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1, PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1; SAP: Statistischer Analyseplan; STK11: Serine/Threonine Kinase 11; TP: Tumorprotein; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>	

Die Prüfung auf Effektmodifikation erfolgte für die dichotomen und kontinuierlichen Variablen prinzipiell unter Verwendung desselben Modells wie für die Hauptanalyse. Ergänzend wurde für die Berechnung des Interaktions-p-Wertes für die Subgruppenanalysen die Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als weitere Kovariate ins jeweilige Modell eingeschlossen. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, sofern die Subgruppen jeweils weniger als zehn Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer je Behandlungsarm umfassten oder im Rahmen von binären Analysen in keiner Subgruppe mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind [IQWiG 2022a]. Für die Subgruppen Ethnie-1, Raucher-Anamnese, Histopathologie, Krankheitsstadium bei Studienbeginn und bestes Ansprechen unter der unmittelbar vorherigen Therapie lagen in mindestens einem Behandlungsarm je Merkmal weniger als zehn Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vor (siehe Tabelle 4-12) [Amgen 2022d].

Subgruppenanalysen werden bei PRO-Endpunkten ausschließlich für den vorgegebenen Schwellenwert von ≥ 15 Punkten gemäß Modulvorlage durchgeführt und dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CodeBreak 200 (NCT04303780)	nein	ja	laufend	ca. 6,5 Jahre ^a Beginn: 04.06.2020 <u>1. Datenschnitt</u> 02.08.2022 ^b <u>2. Datenschnitt</u> ^c ca. 19 Monate ab Patientenrekrutierung bzw. nach 230 PFS-Ereignissen <u>3. Datenschnitt</u> ^c ca. 22 Monate ab Patientenrekrutierung bzw. nach 198 OS-Ereignissen <u>4. Datenschnitt</u> Finale Analyse, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat	1. Sotorasib 2. Docetaxel
<p>Die Zulassungsstudie CodeBreak 100 wurde den Zulassungsbehörden übermittelt, aber als einarmige Phase 2 Studie nicht in der Tabelle aufgeführt.</p> <p>a: Studiendauer ist ereignisgesteuert</p> <p>b: Data Snapshot: 23.08.2022.</p> <p>c: Der Datenschnitt ist aufgrund der erreichten Ereigniszahl bereits im 1. Datenschnitt enthalten. Der 1. Datenschnitt bildet die primäre PFS-Analyse ab.</p> <p>OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-5 geben den Stand zum 23.11.2022 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

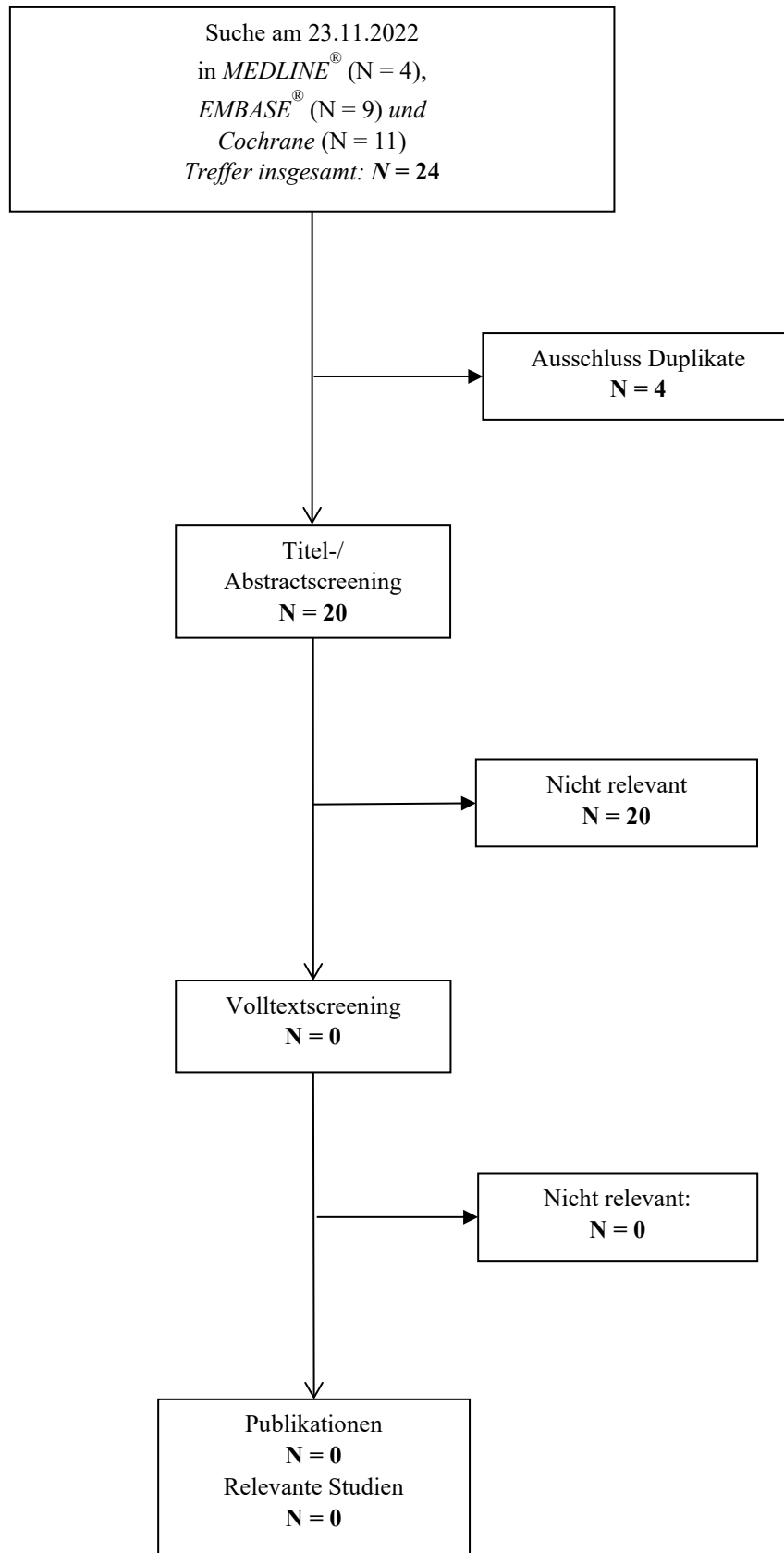


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 23.11.2022 in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und Cochrane durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Sotorasib 24 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 4) wurden 20 Treffer im Titel und Abstract gesichtet. Gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 20 Treffer als nicht relevant bewertet. Folglich wurde kein Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen und anhand des definierten Kriteriums einer notwendigen Primärpublikation keine relevante Studie identifiziert.

Der Studie CodeBreak 200 konnten im Rahmen der bibliographischen Recherche zwei Abstracts zum Studiendesign und ein Conference Abstract zu Studienergebnissen zugeordnet werden. Diese werden nachfolgend der Vollständigkeit halber aufgelistet.

Publikationen zur Studie CodeBreak 200

1. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG 510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* 2020; 31(Supplement 4): S894-S895 [Reck et al. 2020].
2. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. MO01.32 CodeBreak 200: A Phase 3 Multicenter Study of Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor, versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS p.G12C Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(1 Supplement): S29 [Reck et al. 2021].
3. Johnson, M. L., de Langen, A. J., Waterhouse, D. M., Mazieres, J., Dingemans, A. M. C. et al. LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Annals of Oncology* 2022; 33(Supplement 7): S1417-S1418 [Johnson et al. 2022].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CodeBreak 200 (NCT04303780)	ClinicalTrials.gov: NCT04303780 [ClinicalTrials.gov 2022] EU Clinical Trials Register: 2019-003582-18 [EUCTR 0000] AMIce: EUCTR 2019-003582-18 [AMIce 0000]	ja	ja [Johnson et al. 2022, Reck et al. 2020, Reck et al. 2021]	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EU: Europäische Union; EUCTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 23.11.2022 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CodeBreak 200 (NCT04303780)	LUMYKRAS [®] Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-02-15-D-787) [G-BA 2022e] IQWiG Nutzenbewertung (A22-28) [IQWiG 2022b]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 23.11.2022 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CodeBreak 200 (NCT04303780)	nein	ja	nein	ja [Amgen 2022d]	ja [ClinicalTrials.gov 2022, EUCTR 0000, AMIce 0000]	ja [Johnson et al. 2022, Reck et al. 2020, Reck et al. 2021]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CodeBreak 200	Randomisierte, offene, parallele, multizentrische, aktivkontrollierte, Phase III Studie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation nach vorheriger systemischer Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor	Insgesamt wurden 345 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert: 1. Sotorasib 960 mg einmal täglich (N = 171) 2. Docetaxel 75 mg/m ² KOF je Zyklus à 21 Tage (N = 174)	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> In 21-tägigen Zyklen (± 3 Tage), bis zur Krankheitsprogression, Unverträglichkeit der Behandlung, Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod. <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation. <u>Langzeitnachbeobachtung:</u> Erhebung des Gesundheitszustandes, Krankheitsstatus und der nachfolgenden anti-Krebstherapie bis 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-follow-up oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.	Die Studie wurde in 148 Studienzentren in 22 Ländern durchgeführt: Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Kanada, Vereinigte Staaten, Australien, Brasilien, Japan und Korea Zeitraum: 06/2020 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS • ORR • Symptomatik und HRQoL (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13; EQ-5D-5L) • DOR • TTR • DCR • Sicherheit und Verträglichkeit • Pharmakokinetik <u>Explorative Endpunkte:</u> PFS2 • ZNS-Rezidiv • PFS (Prüfarzt) • Biomarker Expression • PRO-CTCAE, FACT-G GP5, PGI-S, PGI-C, BPI-SF

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

	<p><u>1. Datenschnitt</u> 02.08.2022^a</p> <p><u>2. Datenschnitt^b</u> ca. 19 Monate ab Patientenrekrutierung bzw. nach 230 PFS-Ereignissen</p> <p><u>3. Datenschnitt^b</u> ca. 22 Monate ab Patientenrekrutierung bzw. nach 198 OS-Ereignissen</p> <p><u>4. Datenschnitt</u> Finale Analyse, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat</p>
<p>a: Data Snapshot: 23.08.2022.</p> <p>b: Der Datenschnitt ist aufgrund der erreichten Ereigniszahl bereits im 1. Datenschnitt enthalten. Der 1. Datenschnitt bildet die primäre PFS-Analyse ab.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; KOF: Körperoberfläche; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022c, Amgen 2022d]</p>	

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sotorasib	Docetaxel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
CodeBreak 200	Sotorasib 960 mg (8 Tabletten à 120 mg, oral einmal täglich, kontinuierlich)	Docetaxel 75 mg/m ² KOF, i. v. an Tag 1 (± 3 Tage) eines jeden 21-tägigen Zyklus	<p>Prä- und Postmedikation für Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 8 mg (zweimal täglich), oral für drei Tage Beginn: ein Tag vor der Docetaxel-Gabe • Antiemese gemäß institutionellen Richtlinien Beginn: am Tag der Docetaxel-Gabe <p>Folgende Behandlungen waren vor Beginn der Behandlung und während der Studie nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte starke Inhibitoren von CYP3A4 oder p-Glykoprotein (einschließlich pflanzlicher Präparate wie Gelbwurzel) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) und Grapefruitsaft oder andere grapefruihaltige Produkte innerhalb von sieben Tagen vor Studientag eins. • Bekannte starke CYP3A4-Induktoren (einschließlich pflanzlicher Präparate wie Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor Studientag eins. • Bekannte CYP3A4 und MATE1 sensitive Substrate mit enger therapeutischer Breite innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffes oder des aktiven Metaboliten (je nachdem, was länger ist), vor Studientag eins.
<p>CYP: Cytochrom P450; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; MATE1: Multidrug- und Toxinextrusionsprotein 1; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter. Quelle: [Amgen 2022c, Amgen 2022d]</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	109 (63,7)	95 (54,6)
Weiblich	62 (36,3)	79 (45,4)
Alter bei Randomisierung, Jahre		
Mittelwert (StD)	63,4 (9,9)	63,6 (9,1)
Median	64,0	64,0
Min, Max	32, 88	35, 87
Altersgruppe-1, n (%)		
< 65 Jahre	91 (53,2)	95 (54,6)
≥ 65 Jahre	80 (46,8)	79 (45,4)
Altersgruppe-2, n (%)		
18 – 64 Jahre	91 (53,2)	95 (54,6)
65 – 74 Jahre	58 (33,9)	58 (33,3)
75 – 84 Jahre	20 (11,7)	20 (11,5)
≥ 85 Jahre	2 (1,2)	1 (0,6)
Ethnie-1, n (%)		
Hispanisch / Latino	5 (2,9)	9 (5,2)
Nicht-Hispanisch / Latino	165 (96,5)	163 (93,7)
Unbekannt	1 (0,6)	2 (1,1)
Ethnie-2, n (%)		
Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtiger Alaskaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	21 (12,3)	22 (12,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,2)	0 (0,0)
Gebürtiger Hawaiianer oder pazifischer Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	142 (83,0)	144 (82,8)
Mehrfach zugehörig	1 (0,6)	0 (0,0)
Andere	4 (2,3)	7 (4,0)
Unbekannt	1 (0,6)	1 (0,6)
Region, n (%)		
Nordamerika	20 (11,7)	22 (12,6)
Europa	126 (73,7)	126 (72,4)
Rest der Welt	25 (14,6)	26 (14,9)
Körpergröße, cm		
Mittelwert (StD)	169,98 (8,66)	169,36 (9,66)
Median	170,00	170,00
Min, Max	145,3, 190,0	142,0, 191,0
Körpergewicht, kg		
Mittelwert (StD)	72,36 (16,13)	71,69 (17,99)
Median	72,50	68,85
Min, Max	39,0, 136,0	38,0, 138,0

Patientencharakteristik	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Körperoberfläche ^a , m ²	N = 0	N = 153
Mittelwert (StD)	–	1,81 (0,24)
Median	–	1,81
Min, Max	–	1,3, 2,6
Körperoberfläche ^a -Level, n (%)		
< 2,2 m ²	0 (0,0)	142 (81,6)
≥ 2,2 m ²	0 (0,0)	11 (6,3)
Fehlend	171 (100,0)	21 (12,1)
BMI, n (%)		
< 18,5 kg/m ²	13 (7,6)	12 (6,9)
18,5 – 24,9 kg/m ²	78 (45,6)	89 (51,1)
25,0 – 29,9 kg/m ²	49 (28,7)	41 (23,6)
30,0 – 34,9 kg/m ²	24 (14,0)	20 (11,5)
35,0 – 39,9 kg/m ²	2 (1,2)	4 (2,3)
≥ 40,0 kg/m ²	1 (0,6)	2 (1,1)
Fehlend	4 (2,3)	6 (3,4)
Raucher-Anamnese, n (%)		
Nie	5 (2,9)	8 (4,6)
Aktuell	32 (18,7)	35 (20,1)
Früher	134 (78,4)	131 (75,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
ECOG-PS bei Screening, n (%)		
0	59 (34,5)	59 (33,9)
1	112 (65,5)	115 (66,1)
ECOG-PS (Zyklus 1 Tag 1), n (%)		
0	66 (38,6)	46 (26,4)
1	100 (58,5)	105 (60,3)
2	1 (0,6)	1 (0,6)
3	0 (0,0)	1 (0,6)
Fehlend	4 (2,3)	21 (12,1)
Vorausgegangene Therapielinien, n (%)		
1	171 (100,0)	174 (100,0)
2	97 (56,7)	100 (57,5)
3	29 (17,0)	27 (15,5)
4	6 (3,5)	6 (3,4)
5	2 (1,2)	2 (1,1)
6	0 (0,0)	1 (0,6)
7	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhaltungstherapie	62 (36,3)	56 (32,2)
Andere	2 (1,2)	2 (1,1)
Anzahl an abgeschlossenen vorherigen Therapielinien, n (%)		
1	74 (43,3)	74 (42,5)
2	68 (39,8)	73 (42,0)
> 2	29 (17,0)	27 (15,5)

Patientencharakteristik	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)		
Anzahl an vorherigen Therapielinien im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, n (%)		
1	77 (45,0)	78 (44,8)
2	65 (38,0)	69 (39,7)
> 2	29 (17,0)	27 (15,5)
Vorgeschichte einer ZNS-Beteiligung, n (%)		
Ja	58 (33,9)	60 (34,5)
Nein	113 (66,1)	114 (65,5)
Lebermetastasen, n (%)		
Ja	30 (17,5)	35 (20,1)
Nein	141 (82,5)	139 (79,9)
Histologischer Typ, n (%)		
Plattenepithel	1 (0,6)	7 (4,0)
Nicht-Plattenepithel	169 (98,8)	165 (94,8)
Andere	1 (0,6)	2 (1,1)
Krankheitsstadium, n (%)		
Lokal fortgeschritten und inoperabel	9 (5,3)	8 (4,6)
Metastasiert	162 (94,7)	166 (95,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Bestes Ansprechen auf die vorherige Therapie, n (%)		
Primär refraktär (auf den ersten Scan)	67 (39,2)	57 (32,8)
Unzureichendes Ansprechen (stabile Erkrankung)	50 (29,2)	53 (30,5)
Rezidiv (initiales Ansprechen mit nachfolgendem Wachstum)	35 (20,5)	47 (27,0)
Nicht beurteilbar	10 (5,8)	11 (6,3)
Keine PD oder CR	9 (5,3)	6 (3,4)
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	N = 162	N = 161
Mittelwert (StD)	23,33 (21,28)	24,47 (27,56)
Median	16,21	16,92
Min, Max	2,3, 132,3	1,5, 227,3
PD-L1-Proteinexpression, n (%)		
< 1 %	57 (33,3)	55 (31,6)
≥ 1 – < 50 %	46 (26,9)	70 (40,2)
≥ 50 %	60 (35,1)	40 (23,0)

Patientencharakteristik	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
Krankheitsspezifische Charakteristika (Fortsetzung)		
Ko-Mutationen, n (%)		
EGFR	1 (0,6)	0 (0,0)
BRAF	1 (0,6)	1 (0,6)
ALK	1 (0,6)	0 (0,0)
MET	1 (0,6)	2 (1,1)
HER2	0 (0,0)	0 (0,0)
RET	0 (0,0)	0 (0,0)
ROS1	1 (0,6)	0 (0,0)
NTRK	0 (0,0)	0 (0,0)
NRAS	0 (0,0)	0 (0,0)
PIK3CA	0 (0,0)	0 (0,0)
TP53	4 (2,3)	6 (3,4)
STK11	4 (2,3)	4 (2,3)
KEAP1	2 (1,2)	1 (0,6)
Vorherige anti-Krebstherapie, n (%)		
Platinhaltige Chemotherapie	44 (25,7)	35 (20,1)
Nicht-platinhaltige Chemotherapie	13 (7,6)	10 (5,7)
PD-L1 / PD-L1-Inhibitor und platinhaltige Chemotherapie	64 (37,4)	69 (39,7)
PD-L1 / PD-L1-Inhibitor Monotherapie	43 (25,1)	53 (30,5)
Andere	7 (4,1)	7 (4,0)
Erstlinientherapie nach G-BA Einteilung (inkl. Doppelzählung), n (%) ^b		
PD-1 / PD-L1-Inhibitor Monotherapie	16 (9,4)	13 (7,5)
Platinhaltige Chemotherapie	74 (43,3)	79 (45,4)
PD-1 / PD-L1-Inhibitor und platinhaltige Chemotherapie (in Kombination oder sequenziell)	165 (96,5)	169 (97,1)
Erstlinientherapie (ohne Doppelzählung), n (%) ^b		
PD-1 / PD-L1-Inhibitor Monotherapie	0 (0,0)	1 (0,6)
Platinhaltige Chemotherapie	6 (3,5)	3 (1,7)
PD-1 / PD-L1-Inhibitor und platinhaltige Chemotherapie (in Kombination oder sequenziell)	165 (96,5)	169 (97,1)

Patientencharakteristik	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
<p>Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022</p> <p>a: Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte nur für den Kontrollarm, da diese Voraussetzung für die Dosierung von Docetaxel war. Die orale Gabe von Sotorasib erforderte einer Ermittlung der Körperoberfläche nicht.</p> <p>b: Eine Studienteilnehmerin oder ein Studienteilnehmer im Docetaxel-Arm erhielt die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab + Pemetrexed, sodass dieser keiner der aufgeführten Gruppen genau zugeordnet werden konnte.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; B-RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KEAP1: Kelch-like ECH-associated protein 1; kg: Kilogramm; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; m2: Quadratmeter; Max: Maximum; MET: Mesenchymal-epitheliale Transition; Min: Minimum; NRAS: Neuroblastoma RAS; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: Neurotrophin-Tyrosinkinase-Rezeptor; PD: Krankheitsprogression; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1; StD: Standardabweichung; STK11: Serine/Threonine Kinase 11; TP: Tumorprotein; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022b, G-BA 2021a]</p>		

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sotorasib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, werden die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 herangezogen.

Studie CodeBreak 200

Die Studie CodeBreak 200 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sotorasib im Vergleich zur Chemotherapie Docetaxel, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem

vorbehandelten fortgeschrittenen und inoperablen oder metastasierten NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation.

Zeitraum und Patientenpopulation

Von den 616 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die an der Screeningphase teilgenommen haben, wurden zwischen dem 04.06.2020 und dem 26.04.2021 insgesamt 345 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die Studie rekrutiert und im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (171 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in den Sotorasib-Arm bzw. 174 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in den Docetaxel-Arm). Die Studie wurde weltweit in 22 Ländern an 148 Studienzentren durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit einer *KRAS* G12C-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Die Patientinnen und Patienten mussten nach Erhalt eines PD-1- oder PD-L1-Inhibitors (falls nicht kontraindiziert) und einer platin-basierten Chemotherapie (falls nicht kontraindiziert) eine Krankheitsprogression aufgewiesen haben. Neben der Messbarkeit der Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1, war ein ECOG PS von 0 oder 1 Voraussetzung für den Studieneinschluss.

Patientinnen und Patienten, die bereits im inoperablen oder metastasierten Setting mit Docetaxel behandelt worden waren, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (Small-Cell Lung Cancer, SCLC) oder gemischter NSCLC-Histologie oder Patientinnen und Patienten mit anderen Treibermutationen (z. B. Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor [Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR], Anaplastische Lymphomkinase [ALK]), für die eine zugelassene zielgerichtete Therapie verfügbar war, wurden für die Teilnahme an der Studie ebenfalls als nicht geeignet beurteilt. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen sowie einer leptomeningealen Erkrankung wurden ebenso von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die demographischen (Alter, Geschlecht) und klinischen Charakteristika (ECOG PS, Krankheitsstadium bei Screening, PD-L1-Proteinexpression, Histologie, Metastasierungsmuster) sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie CodeBreak 200 weitgehend vergleichbar (Tabelle 4-12).

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Interventionsarm erhalten Sotorasib einmal täglich als orale Gabe in einer Dosierung von 960 mg (8 Tabletten à 120 mg; alle Tabletten zur gleichen Zeit). Sotorasib wird kontinuierlich eingenommen, d. h. ohne geplante medikationsfreie Tage. In den ersten beiden Zyklen werden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer angewiesen, ihre Medikation in der Klinik nach Durchführung aller Beurteilungen einzunehmen. An den Tagen, an denen die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nicht zur Visite in der Klinik sind, nehmen diese Sotorasib zu Hause ein. Die Intervention muss in nüchternem Zustand und jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Vergleichsarm erhalten 75 mg/m² Docetaxel als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde (\pm 15 Minuten) einmal alle drei Wochen in der Klinik.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt in 21-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Unverträglichkeit der Behandlung, Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder dem Tod.

Nach Eintreten einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1 kann die Behandlung im jeweiligen Studienarm fortgesetzt werden, wenn nach der Auffassung des Prüfarztes ein klinischer Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu erwarten und die Anforderungen für ein Fortsetzen der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß Studienprotokoll erfüllt sind.

Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Docetaxel-Arm war nach bestätigter Krankheitsprogression, sowohl beurteilt durch den Prüfarzt als auch durch einen BICR, ein Cross-over, d. h. ein Behandlungswechsel in den Sotorasib-Arm gestattet.

Endpunkte

Primärer Endpunkt in der Studie CodeBreak 200 ist das PFS, gemessen mittels kontrastverstärktem CT oder MRT, beurteilt entsprechend nach RECIST Version 1.1 durch einen BICR.

Zu den wichtigsten sekundären Studienendpunkten gehören das Gesamtüberleben, die ORR, die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13. Weiterhin sind die DOR, die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR), DCR, die Symptomatik gemäß der EQ-5D VAS und die Verträglichkeit anhand von UE als sekundäre Endpunkte der Studie definiert.

Weiterhin werden das PFS2, die Zeit bis zum Wiederauftreten von ZNS-Metastasen, die krankheitsassoziierte Symptomatik (gemäß GP5 aus dem FACT-G, PGI-Severity (S), PGI-C und BPI-SF) sowie der PRO-CTCAE-Fragebogen als explorative Endpunkte erhoben.

Datenschnitt

Den nachfolgend dargestellten Auswertungen liegt der Datenschnitt der primären PFS-Analyse vom 02.08.2022 zugrunde. Der Data Snapshot fand am 23.08.2022 statt. Weitere Erläuterungen zu den Datenschnitten finden sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

In der nachfolgenden Tabelle 4-13 sind die Angaben zur Behandlungs- sowie der Beobachtungsdauer für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie CodeBreak 200 aufgeführt. Die Angaben zu den UE beziehen sich auf die behandlungsbedingten UE, welche bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden.

Die Behandlungsdauer war im Sotorasib-Arm mit medianen 19,9 Wochen im Vergleich zu 12,0 Wochen (Median) im Docetaxel-Arm länger.

Die längere Behandlungsdauer im Sotorasib-Arm spiegelt sich auch in längeren Beobachtungsdauern bei den patientenrelevanten Endpunkten wider. Basierend auf den Unterschieden in den Beobachtungszeiten werden im zugrunde liegenden Modul 4A für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen zur Adjustierung des Unterschiedes durchgeführt.

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Monaten) für die Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Endpunkt Parameter	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
Behandlungsdauer (in Wochen)		
N	N = 169	N = 151
Median [Min; Max]	19,86 [0,4; 101,3]	12,00 [3,0; 101,0]
Mittelwert (StD)	32,30 (27,40)	17,41 (17,47)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
Gesamtüberleben^a		
N	N = 171	N = 174
Median [95 %-KI]	17,71 [16,95; 19,15]	16,33 [16,07; 17,08]
Min; Max	0,8 ⁺ ^b ; 24,0	0,0; 24,1
PFS^a		
N	N = 171	N = 174
Median [95 %-KI]	15,24 [14,85; 17,31]	6,87 [5,42; 12,52]
Min; Max	0,0; 23,7	0,0; 21,6
Ansprechen^c		
N	N = 171	N = 174
Median [Min; Max]	4,21 [0,0; 23,7]	2,04 [0,0; 21,6]
Mittelwert (StD)	6,32 (5,47)	4,20 (4,77)
EORTC QLQ-C30^d		
N	N = 160	N = 130
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,7 [0,7; 23,5]
Mittelwert (StD)	7,7 (6,00)	6,9 (5,55)
EORTC QLQ-LC13^d		
N	N = 158	N = 124
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,9 [0,7; 23,5]
Mittelwert (StD)	7,8 (6,03)	7,0 (5,53)

Endpunkt Parameter	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
EQ-5D VAS^d		
N	N = 160	N = 138
Median [Min; Max]	6,2 [0,2; 20,7]	5,7 [0,1; 23,5]
Mittelwert (StD)	8,4 (6,15)	7,4 (6,02)
PGL-C^d		
N	N = 143	N = 110
Median [Min; Max]	2,8 [1,2; 4,9]	2,8 [1,3; 10,4]
Mittelwert (StD)	2,5 (0,67)	2,7 (1,07)
BPI-SF^d		
N	N = 158	N = 124
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,9 [0,7; 23,5]
Mittelwert (StD)	7,8 (6,04)	7,0 (5,53)
Sicherheit^e		
N	N = 169	N = 151
Median [Min; Max]	5,72 [0,6; 23,7]	3,32 [0,2; 22,8]
Mittelwert (StD)	8,26 (6,09)	4,72 (4,00)
PRO-CTCAE^d		
N	N = 148	N = 113
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	5,2 [0,7; 23,5]
Mittelwert (StD)	7,9 (6,04)	7,0 (5,58)
FACT-G GP5^d		
N	N = 147	N = 113
Median [Min; Max]	5,5 [0,7; 20,7]	5,2 [0,7; 23,5]
Mittelwert (StD)	7,9 (6,03)	7,0 (5,58)

Endpunkt Parameter	Sotorasib (N = 171)	Docetaxel (N = 174)
<p>Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022</p> <p>a: Die Nachbeobachtungszeit wird nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die 95 %-KI werden nach der Methode von Klein und Moeschberger mit Log-Log-Transformation geschätzt.</p> <p>b: für zensierte Patientinnen und Patienten.</p> <p>c: Die Nachbeobachtungszeit wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zur letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung durch das BICR vor oder bei Beginn einer neuen anti-Krebstherapie oder der ersten Krankheitsprogression. Bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ohne auswertbare BICR-Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn betrug die Nachbeobachtungszeit bis zu Tag 1.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer pro Studienteilnehmerin und Studienteilnehmer ist der Studientag der letzten beantworteten Frage im jeweiligen Fragebogen. Für alle Variablen wurden nur Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einem Wert zu Studienbeginn und einem weiteren Beobachtungszeitpunkt in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; StD: Standardabweichung.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022f, Amgen 2022g, Amgen 2022h]</p>		

Die Behandlungsdauer der 46 Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungswechsel von Docetaxel zu Sotorasib betrug 21,0 Wochen im Median [Amgen 2022d].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie CodeBreak 200 entsprechen den Charakteristika der in Deutschland behandelten NSCLC-Patienten. Darüber hinaus erfolgte die Zweitlinienbehandlung dieser Patientinnen und Patienten entsprechend den internationalen, auch in Deutschland gültigen, Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit NSCLC [Ettinger et al. 2022, Planchard et al. 2020, Schütte et al. 2022]. Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CodeBreak 200	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CodeBreak 200 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT). Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden anhand der Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch), der Vorgeschichte einer ZNS-Beteiligung (ja vs. nein) und der Anzahl an vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. > 2) stratifiziert.

Die Studienmedikation war nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bzw. Kenntnis der Studienmedikation wird in Abschnitt 4.3.1.3 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich stark beeinflusst.

Der Patientenfluss wurde im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			HRQoL ^c	Sicherheit ^d
	Gesamt- überleben	PFS	Ansprechen ^a	ZNS- Rezidiv	Symptomatik ^b		
CodeBreak 200	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Der Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Operationalisierungen ORR, DCR und DOR.</p> <p>b: Der Endpunkt Symptomatik umfasst die Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C und BPI-SF.</p> <p>c: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst.</p> <p>d: Neben den UE einschließlich Schweregrade ist ebenso der PRO-CTCAE und FACT-G GP5 von der Sicherheit umfasst.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy–General General Population 5; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ORR: Objektive Ansprechrates; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. Wenn dieses Datum nach dem Datenschnitt lag, wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zum Datum des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung über die Dauer der Studie einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung und der Langzeitnachbeobachtung gemessen. Während der Langzeitnachbeobachtung wurde der Überlebensstatus alle zwölf Wochen (\pm vier Wochen) für maximal fünf Jahre, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient in die Studie rekrutiert wurde, erhoben.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS ausgewertet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden drei allgemeine Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Gesamtüberlebens auf Basis einer unstratifizierten Analyse; • Beurteilung des Gesamtüberlebens auf Basis der Per-Protocol Population; • Auswertung des Gesamtüberlebens einschließlich der Wertung des Beginns einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis; <p>sowie drei Sensitivitätsanalysen zur Beurteilung des Effektes des Cross-overs geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Gesamtüberlebens anhand des RPFST-Modells; • Beurteilung des Gesamtüberlebens mittels IPCW; • Beurteilung des Gesamtüberlebens anhand eines zweistufigen Ansatzes (Two-stage approach).
<p>FAS: Full-Analysis-Set; IPCW: Inverse-Probability-of-Censoring Weighting; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Durch die Möglichkeit des Cross-Overs aus dem Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm kann eine Verzerrung des Behandlungseffektes nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full-Analysis-Set (FAS), wodurch das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist daher mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primäranalyse								
OS	171	109 (63,7)	10,64 [8,94; 13,96]	174	94 (54,0)	11,30 [9,00; 14,85]	1,010 [0,766; 1,331]	0,94
Sensitivitätsanalysen^d								
Unstratifizierte Analyse								
OS	171	109 (63,7)	10,64 [8,94; 13,96]	174	94 (54,0)	11,30 [9,00; 14,85]	1,009 [0,766; 1,331]	0,53
Per-Protokoll-Population								
OS	159	103 (64,8)	10,74 [9,00; 13,96]	163	86 (52,8)	11,40 [9,00; 15,31]	1,048 [0,785; 1,399]	0,62
Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis								
OS	171	133 (77,8)	7,75 [6,18; 9,33]	174	130 (74,7)	4,83 [3,78; 5,85]	0,642 [0,500; 0,823]	< 0,001
Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Cross-overs^d								
RPSFTM								
OS	171	109 (63,7)	10,64	174	94 (54,0)	11,30	1,010 [0,660; 1,492]	–
IPCW								
OS	171	109 (63,7)	10,64	174	77 (44,3)	11,30	0,990 [0,733; 1,337]	–
Two-stage approach								
OS	171	109 (63,7)	10,64	174	75 (43,1)	10,48	0,885 [0,172; 1,328]	–
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, welcher post-hoc berechnet wurde.								
d: Die Darstellung der Sensitivitätsanalysen erfolgt analog dem Studienbericht, d. h. es wurden post-hoc keine Angaben zusätzlich berechnet und auch die im SAP geplanten einseitigen p-Werte dargestellt. Die Angabe von Nachkommastellen folgte dabei folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.								
FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; IPCW: Inverse-Probability-of-Censoring Weighting;								

KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Modell;
SAP: Statistischer Analyseplan.

Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022i]

Zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 109 von 171 Patientinnen und Patienten (63,7 %) unter der Behandlung mit Sotorasib sowie 94 von 174 Patientinnen und Patienten (54,0 %) im Docetaxel-Arm (siehe Tabelle 4-18). Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,6 Monate unter Sotorasib (95 %-KI [8,94; 13,96]) und 11,3 Monate unter Docetaxel (95 %-KI [9,00; 14,85]). Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,010 (95 %-KI [0,766; 1,331]), $p = 0,94$). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen, einschließlich der Berücksichtigung des Cross-over Effektes, bestätigten mehrheitlich das Ergebnis der Primäranalyse (siehe Tabelle 4-18 und Abbildung 5 bis Abbildung 7). Berücksichtigt man in der Operationalisierung des Endpunktes den Beginn einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis, so zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel (HR: 0,642 (95 %-KI [0,500; 0,823]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 4).

Mit einer ursprünglich geplanten Studienpopulation von etwa 650 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, war die Studie CodeBreak 200 auch auf den sekundären Studienendpunkt Gesamtüberleben gepowert. Mit Vorlage der ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie CodeBreak 100 [Skoulidis et al. 2021], welche der Erstbewertung von Sotorasib zugrunde liegt, hat die FDA Amgen auferlegt, die Stichprobengröße der konfirmatorischen Phase III Studie CodeBreak 200 zu reduzieren. Unter Zugrundelegung der Wirksamkeitsdaten der CodeBreak 100 sowie der verfügbaren historischen Docetaxel-Daten sollten weniger Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Docetaxel ausgesetzt werden. Mit Reduktion der Studienpopulation auf 345 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer konnte die Studie CodeBreak 200 nicht mehr auf den Endpunkt Gesamtüberleben gepowert werden. Weiterhin wurde das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass nach Krankheitsprogression unter Docetaxel ein Cross-over in den Sotorasib-Arm erlaubt wurde. Der vorliegende Cross-over Anteil in Höhe von 26,4 % bzw. 33,9 % unter Einbeziehung nachfolgend erhaltener Therapien (siehe Tabelle 4-22) kann einen Einfluss auf den Endpunkt nehmen und die Erreichung der Signifikanzschwelle erschweren.

Darauf deutet auch der Verlauf der Kaplan-Meier Kurve (siehe Abbildung 2) hin, in welcher die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Sotorasib in den ersten acht Monaten stets höher als unter Docetaxel ist. Mit Cross-over der Docetaxel-Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nach Krankheitsprogression (medianes PFS: 4,5 Monate; siehe Abschnitt: 4.3.1.3.1.2) nähern sich die Kurven an.

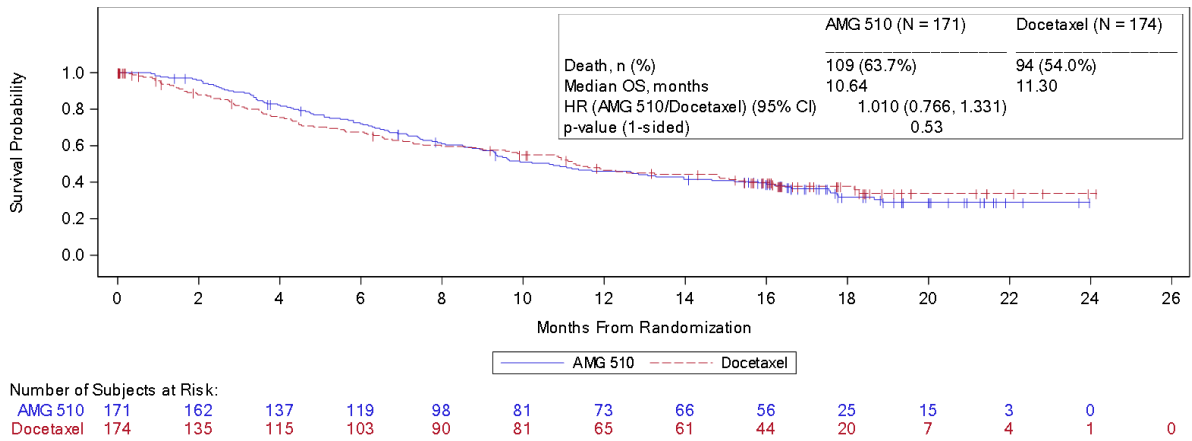


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022d]

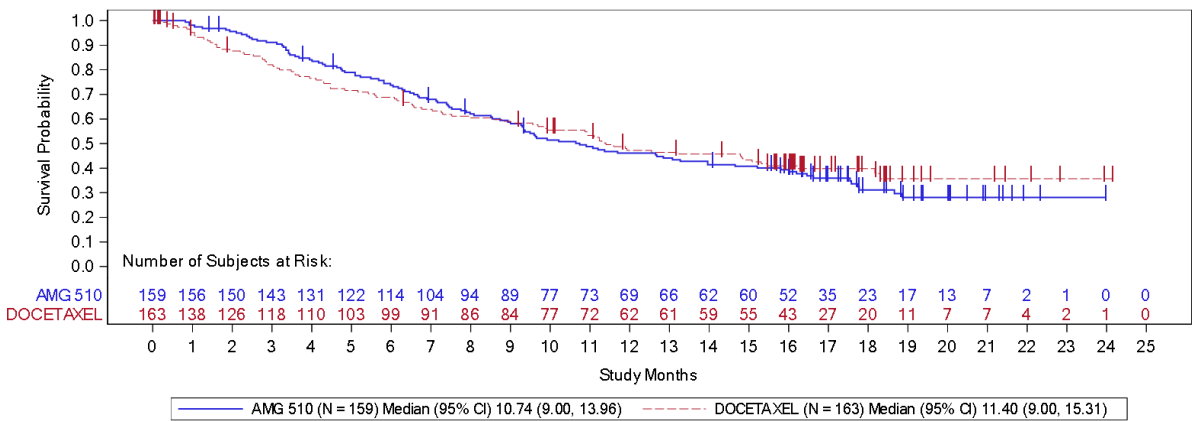


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse – Per-Protokoll-Population) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022j]

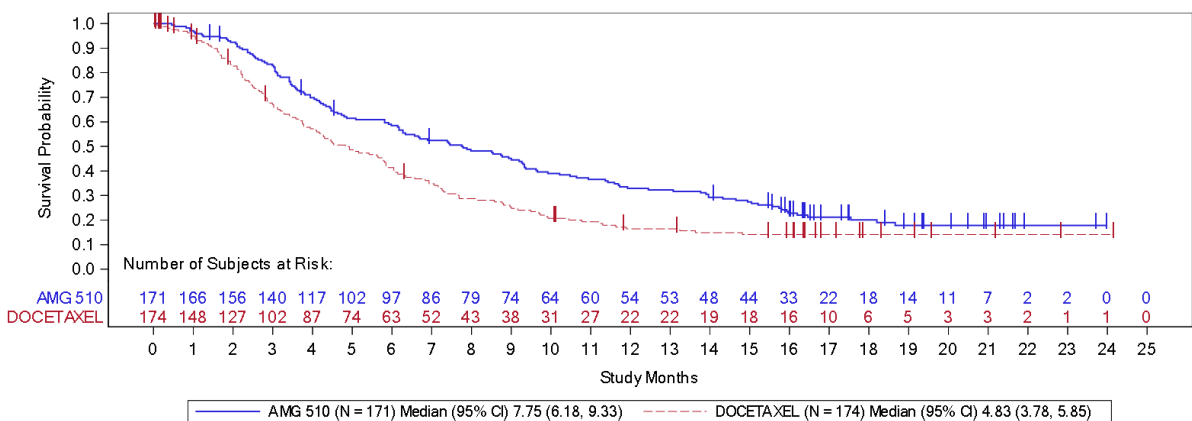


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022k]

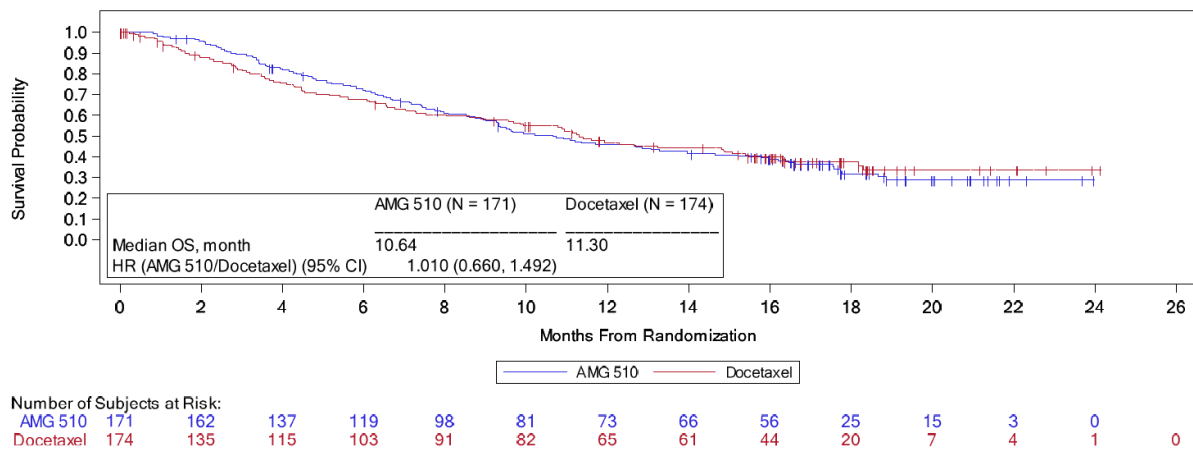


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (RPSFTM)

Quelle: [Amgen 2022d]

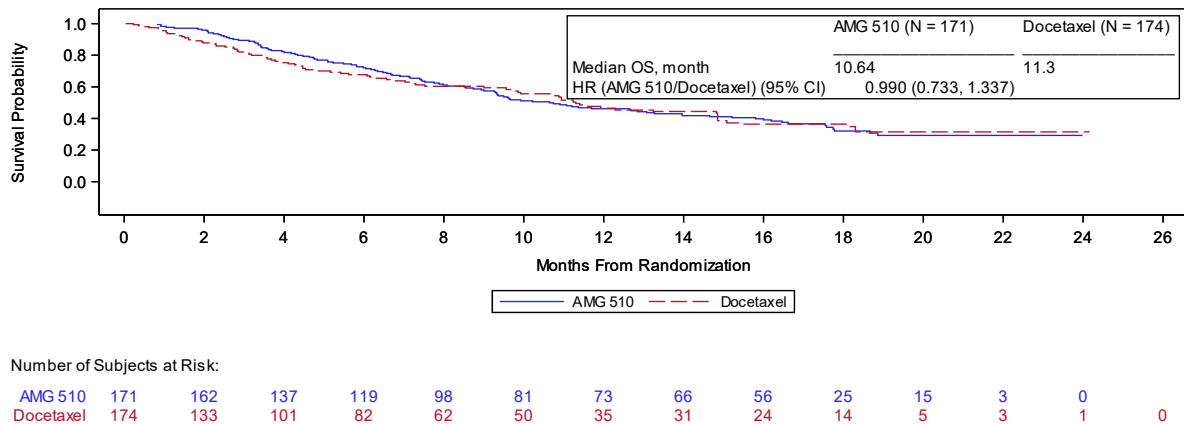


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (IPCW)

Quelle: [Amgen 2022d]

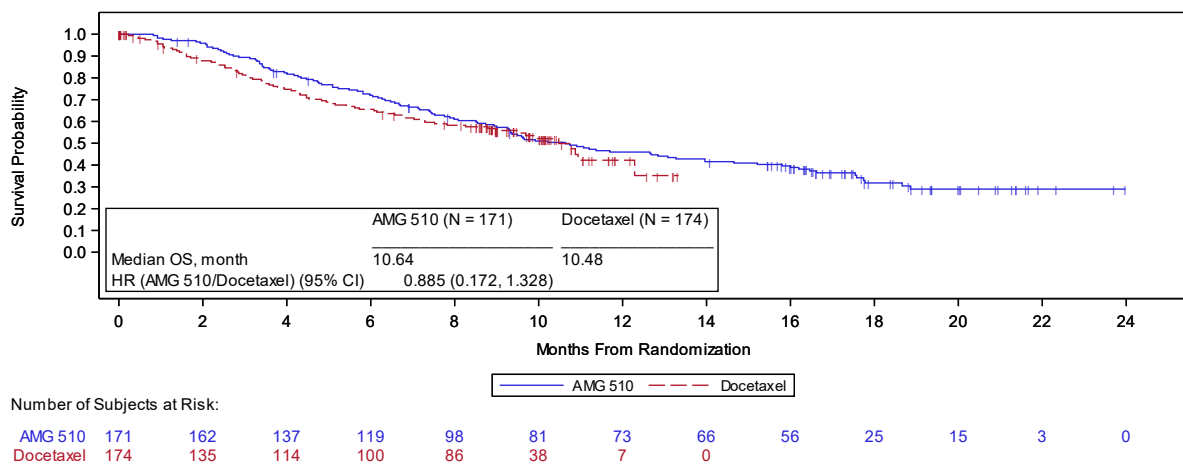


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (Two-stage approach)

Quelle: [Amgen 2022d]

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der Endpunkt PFS wurde als die Zeit in Monaten beginnend vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat, definiert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde anhand eines BICR gemäß RECIST Version 1.1 bewertet.</p> <p>Eine Krankheitsprogression wurde definiert als eine relative Zunahme um mindestens 20 % in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die absolute Zunahme mindestens 5 mm der Summe der Durchmesser der Zielläsionen betragen muss. Zur Beurteilung wurde als Referenzwert die kleinste in der Studie ermittelte Summe (einschließlich dem Wert zu Studienbeginn, wenn dieser die kleinste Summe darstellte) herangezogen. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wurde ebenfalls als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ohne auswertbare Tumorbeurteilung nach Studienbeginn durch das BICR (oder den Prüfarzt), wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert; • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen keine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR (oder den Prüfarzt) festgestellt, aber der Beginn einer neuen anti-Krebstherapie erfasst wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung vor dem Beginn einer neuen anti-Krebstherapie zensiert; • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen keine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR (oder den Prüfarzt), kein Tod, kein Beginn einer neuen anti-Krebstherapie erfasst wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert; • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die unmittelbar nach mehr als einer verpassten Tumorbeurteilung verstorben sind oder eine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR (oder durch Prüfarzt) aufweisen, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung mit dokumentierter fehlender Krankheitsprogression vor den fehlenden Beurteilungen zensiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Tumorbeurteilung erfolgte mittels MRT und / oder kontrastverstärkter CT während des Screenings (innerhalb von 28 Tagen zu Tag eins), alle sechs Wochen ab Zyklus eins Tag eins (\pm sieben Tage) in den Wochen sieben, 13, 19, 25, 31, 37, 43 und 49, und nachfolgend alle neun Wochen (\pm sieben Tage) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, bis zum Widerruf der Einwilligung, Lost-to-follow-up oder Tod, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt PFS wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS ausgewertet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für den Endpunkt PFS wurden sechs Sensitivitätsanalysen geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des PFS durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR (supportive Analyse);

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des PFS auf Basis einer unstratifizierten Analyse; • Beurteilung des PFS auf Basis der Per-Protocol Population; • Auswertung des PFS einschließlich der Wertung des Beginns einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis; • Auswertung des PFS einschließlich der Wertung eines Lost-to-follow-up und der Rücknahme der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie als Ereignis; • Auswertung des PFS auf Basis des geplanten anstatt des tatsächlich durchgeführten Datums der Beurteilung.
BICR: Verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; CT: Computertomographie; FAS: Full-Analysis-Set; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes PFS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und bestätigt.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primäranalyse anhand des BICR								
PFS	171	122 (71,3)	5,62 [4,27; 7,75]	174	101 (58,0)	4,47 [3,02; 5,68]	0,663 [0,509; 0,864]	0,003
Supportive Analyse anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt								
PFS	171	143 (83,6)	4,60 [4,17; 5,82]	174	124 (71,3)	3,02 [2,76; 4,17]	0,645 [0,504; 0,824]	< 0,001
Sensitivitätsanalysen auf Basis des BICR^d								
Unstratifizierte Analyse								
PFS	171	122 (71,3)	5,62 [4,27; 7,75]	174	101 (58,0)	4,47 [3,02; 5,68]	0,692 [0,528; 0,908]	0,003
Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis								
PFS	171	152 (88,9)	4,34 [3,94; 5,62]	174	140 (80,5)	3,06 [2,76; 3,98]	0,599 [0,474; 0,757]	< 0,001
Einschließlich Lost-to-follow-up und Rücknahme der Einwilligung als Ereignis								
PFS	171	123 (71,9)	5,62 [4,27; 7,75]	174	105 (60,3)	4,30 [3,02; 5,62]	0,651 [0,501; 0,846]	< 0,001
Per-Protokoll-Population								
PFS	159	113 (71,1)	5,68 [4,34; 8,31]	163	93 (57,1)	4,50 [3,02; 5,75]	0,686 [0,520; 0,905]	0,005
Analyse auf Basis des geplanten anstatt des tatsächlichen Datums der Beurteilung								
PFS	171	121 (70,8)	5,62 [4,24; 8,34]	174	101 (58,0)	4,40 [2,86; 5,65]	0,658 [0,506; 0,855]	0,001
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, welcher post-hoc berechnet wurde.								
d: Die Darstellung der Sensitivitätsanalysen erfolgt analog dem Studienbericht, d. h. es wurden post-hoc keine Angaben zusätzlich berechnet und auch die im SAP geplanten einseitigen p-Werte dargestellt. Die Angabe von Nachkommastellen folgte dabei folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen,								

bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.

BICR: Verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan.

Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022l, Amgen 2022m]

Die Primäranalyse zum PFS, bewertet anhand eines BICR, zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,663 (95 %-KI [0,509; 0,864]), $p = 0,003$; siehe Abbildung 8). Der Behandlungsunterschied entspricht einer 33,7 % geringeren Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Krankheitsprogression oder Tod unter Sotorasib gegenüber Docetaxel aufzuweisen. Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Sotorasib-Arm 5,6 Monate (95 %-KI [4,27; 7,75]) bzw. 4,5 Monate (95 %-KI [3,02; 5,68]) unter Docetaxel und trat damit unter Sotorasib im Median um 1,1 Monate später ein (siehe Tabelle 4-21).

Die supportive Analyse zum PFS anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,645 (95 %-KI [0,504; 0,824]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 9). Auch die dargestellten Sensitivitätsanalysen belegten die Robustheit des Ergebnisses der Primäranalyse (siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 10 bis Abbildung 13).

Eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie erfuhren 70,8 % im Sotorasib-Behandlungsarm (121/171) und 64,9 % (113/174) im Docetaxel-Arm. Der Unterschied zeigte einen Vorteil zugunsten von Sotorasib, welcher nicht statistisch signifikant war (HR: 0,867 (95 %-KI [0,670; 1,121]), $p = 0,28$) [Amgen 2022d].

Eine Übersicht zu den nachfolgenden Therapien ist in Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-22: Übersicht zu den nachfolgenden Anti-Krebstherapien in der Studie CodeBreak 200 (FAS)

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Patientinnen und Patienten mit einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie	62 (36,3 %)	28 (16,1 %)
Checkpoint-Inhibitoren und platinhaltige Wirkstoffe	5 (2,9 %)	1 (0,6 %)
Atezolizumab, Carboplatin, nab-Paclitaxel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Bevacizumab und Sotorasib	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin + Pemetrexed	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel und Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Paclitaxel / Carboplatin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Atezolizumab	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Kombinierte Radiochemotherapie mit einem nicht-platinhaltigen Wirkstoff	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Ts-1 (Tegafur / Gimeracil / Oteraci)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Kombinierte Radiochemotherapie mit einem platinhaltigen Wirkstoff	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Cisplatin, Tegafur / Cimeracil / Oteracil	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Immuntherapie mit einem nicht Checkpoint-Inhibitor	4 (2,3 %)	0 (0,0 %)
Avastin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pembrolizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Toclizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Nicht-platinhaltige Chemotherapie	22 (12,9 %)	7 (4,0 %)
Docetaxel	7 (4,1 %)	0 (0,0 %)
Gemcitabin	5 (2,9 %)	1 (0,6 %)
Paclitaxel	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Gemcitabin	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Taxol	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Taxotere	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Vinorelbin	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Avastin / Taxol	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Docetaxcel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Ifosfamid / Gemcitabin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel / Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Ramucirumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Taxol-Avastin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Taxotere Avastin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Taxotere, Cytosan und Sotorasib	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Tegafur / Gimeracil / Oteracil Kalium	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
1	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tag 1 und 8, qd22	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Prüfsubstanz für das Lungenkarzinom	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Navelbine	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Tegafur / Gimeracil / Oteracil Kalium	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Andere Anti-Krebstherapien	21 (12,3 %)	8 (4,6 %)
Radiotherapie	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Avastin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Irinotecan Hydrochlorid 100 mg	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Cisplatin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Cisplatin 50 mg	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Cisplatin / Gemcitabin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Gamma Knife Radiochirurgie	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Gemcitabin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Prüfsubstanz	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Nab-Paclitaxel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie der Metastase im linken Parietal	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Lenvatinib Mesylat + Nivolumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Nivolumab und Ipilimumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Paclitaxel und Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pembrolizumab-Vibostolimab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pemetrexed	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Protonenbestrahlung 60 Gy in 30 Fraktionen	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pt-112	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie im rechten Unterlappen	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie anthalgisch	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie Hals rechts	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie rechter Oberarm	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Sotorasib 480 mg	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Trametinib Dimethylsulfoxid	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Vargatef	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Sotorasib	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Sotorasib 240 mg	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Gamma Knife Gehirn	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Palliative analgetische Radiotherapie der Brustwirbelkörper 2 bis 5 inkl. Rippe rechts, Brustwirbelkörper 8 bis 9 und Weichteilgewebe 8. Rippe rechts lateral	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Palliative Radiotherapie	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Palliative Radiotherapie bei Schmerzen durch Hautmetastasen	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)

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

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Palliative Radiotherapie der Aderhaut gd 30gy, (10 Fr.)	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Radiotherapie	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Radiotherapie costa rechts	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Radiotherapie Thoraxwand	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Vinorelbin	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Platinhaltige Therapie	8 (4,7 %)	2 (1,1 %)
Carboplatin	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Pemetrexed	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Carboplatin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin + Paclitaxel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin / Pemetrexed	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Gemcitabin Hydrochlorid, Oxaliplatin, Bevacizumab, Cisplatin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin + Vinorelbin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Vinorelbin	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin / Pemetrexed	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Cisplatin	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Checkpoint-Inhibitor Monotherapie	9 (5,3 %)	8 (4,6 %)
Nivolumab	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Pembrolizumab	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Avelumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Täglich nach Vorschrift einer externen Einrichtung	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Durvalumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Sotorasib	0 (0,0 %)	4 (2,3 %)
Atezolizumab	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Navelbine	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Sotorasib	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Nicht-platinhaltige Monochemotherapie	5 (2,9 %)	3 (1,7 %)
Docetaxel	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Alimta	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pemetrexed	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Nab-Paclitaxel	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
Gemcitabin	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Gemcitabin Hydrochlorid	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Tegafur, Gimeracil, Oteracil Potassium	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Platinhaltige Monochemotherapie	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Gemcitabine	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Pemetrexed	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Taxotere	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Navelbine	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Zielgerichtete Therapie	6 (3,5 %)	6 (3,4 %)
Sotorasib	3 (1,8 %)	4 (2,3 %)
Bevacizumab / Paclitaxel	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pembrolizumab	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Radiotherapie	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Atezolizumab	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Avastin	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Sotorasib	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

Für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die vom Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm gewechselt sind (N = 46; 26,4 %), beziehen sich die in dieser Tabelle aufgeführten Daten auf den Zeitraum zwischen der ersten Dosis Docetaxel und der ersten Dosis Sotorasib.

Quelle: [Amgen 2022d]

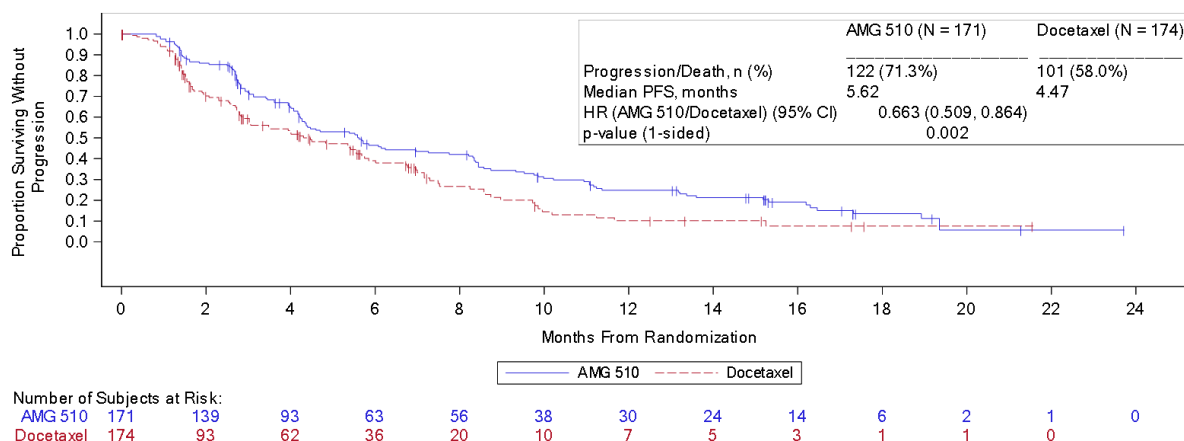


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie CodeBreak 200 – primäre Analyse (BICR)

Quelle: [Amgen 2022d]

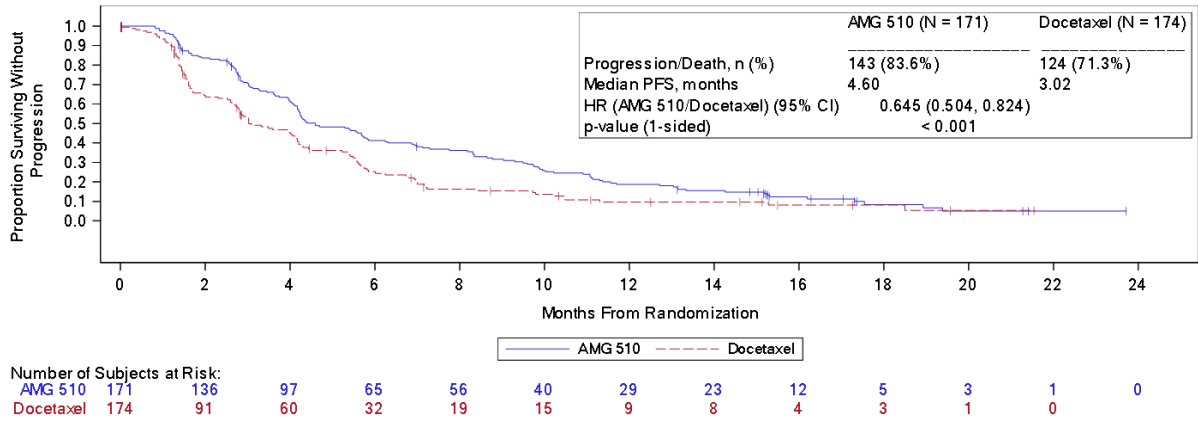


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der Studie CodeBreak 200 – supportive Analyse (Prüfarzt)

Quelle: [Amgen 2022d]

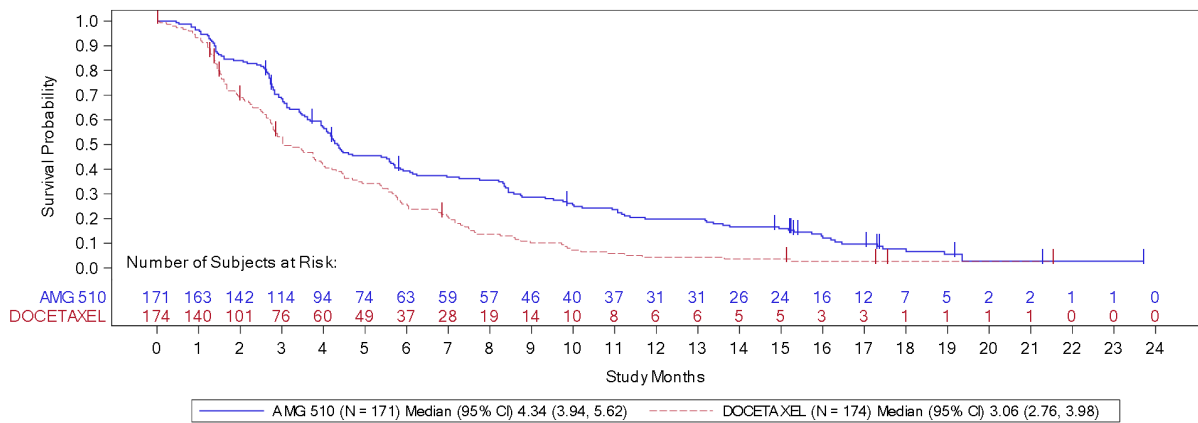


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich einer neuen anti-Krebstherapie als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022n]

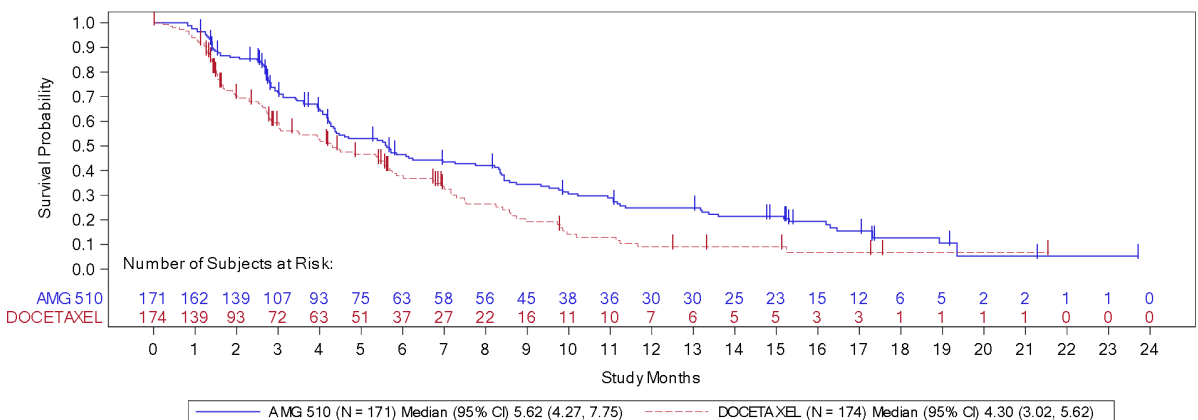


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Einschließlich Lost-to-follow-up und Rücknahme der Einwilligung als Ereignis) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022o]

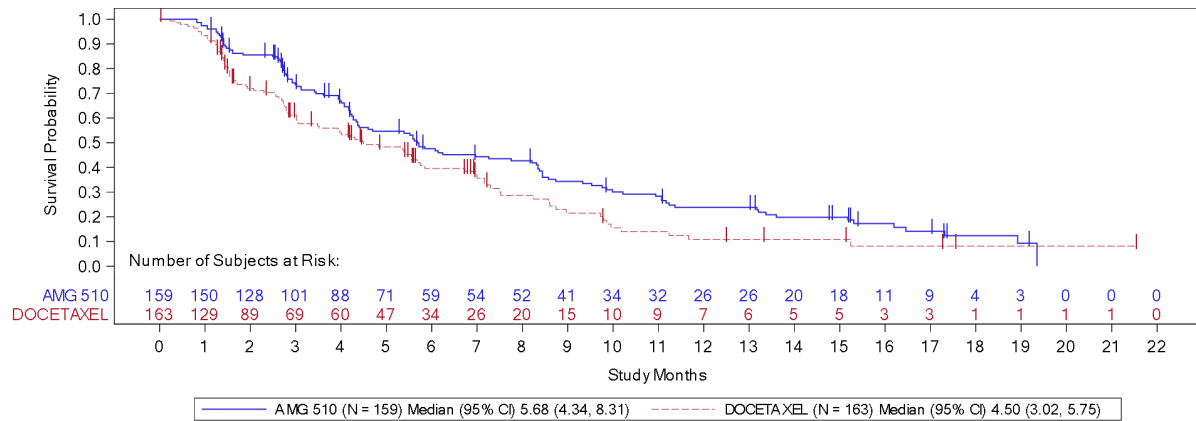


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Per-Protokoll-Population) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022p]

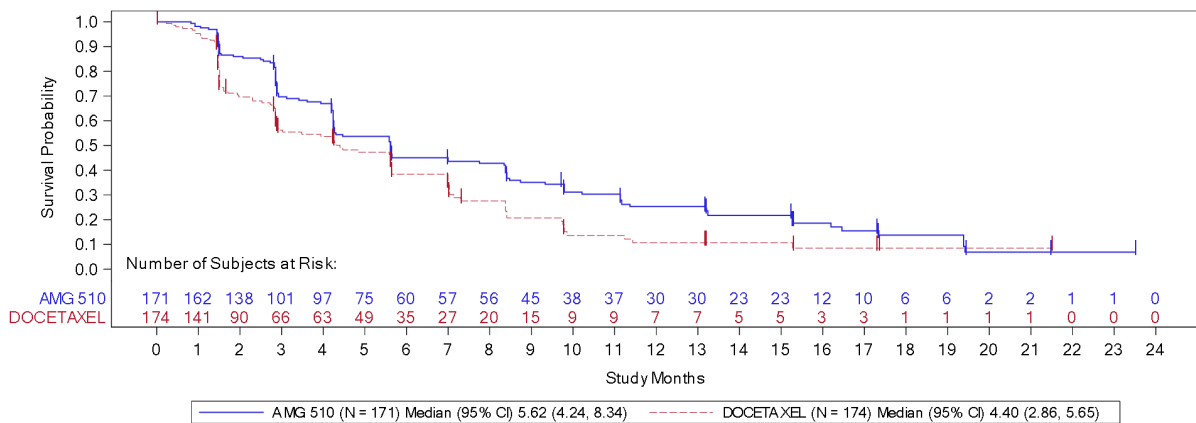


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS (Sensitivitätsanalyse – Analyse auf Basis des geplanten anstatt des tatsächlichen Datums der Beurteilung) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022q]

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p><i>Objektive Ansprechrates</i></p> <p>Die ORR wurde als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen eine bestätigte CR oder PR erreichten, definiert. Die Beurteilung des Tumors erfolgte durch einen BICR entsprechend RECIST Version 1.1 auf Basis der Befunde bildgebender Verfahren (kontrastverstärkter CT oder MRT). Die CR und PR erforderten eine radiologische Bestätigung des Befundes nach mindestens vier Wochen. Die regulär nachfolgende Untersuchung konnte für die Bestätigung des Ansprechens herangezogen werden.</p> <p>Gemäß RECIST Version 1.1 ist für eine CR die vollständige Rückbildung aller Zielläsionen, eine maximale Länge der kleinen Achse aller pathologischen Lymphknoten < 10 mm, das Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und die Normalisierung der Tumormarker erforderlich. Eine PR erfordert eine mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser zu Studienbeginn.</p> <p><i>Krankheitskontrollrate</i></p> <p>Die DCR ist als der Anteil der Patienten mit ORR (CR oder PR) oder einer für mindestens sechs Wochen gemessenen SD gemäß RECIST Version 1.1 und BICR definiert.</p> <p>Eine SD ist definiert als eine weder ausreichende Abnahme zur Qualifizierung für eine PR noch eine ausreichende Zunahme zur Erreichung einer Krankheitsprogression, wobei als Referenzwert die kleinste Summe der Durchmesser während der Studie dienen.</p> <p><i>Dauer des Ansprechens</i></p> <p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Nachweis einer CR oder PR (was zuerst dokumentiert wurde) bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Die Beurteilung des Tumors und des Ansprechens erfolgte gemäß RECIST Version 1.1 durch einen BICR. Die DOR wurde nur für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer berechnet, die ein bestätigtes BOR von PR oder CR erreichten.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden für die Berechnung der DOR herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen keine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR festgestellt, aber der Beginn einer neuen anti-Krebstherapie erfasst wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung vor dem Beginn einer neuen anti-Krebstherapie zensiert; • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen keine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR, kein Tod, kein Beginn einer neuen anti-Krebstherapie erfasst wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert; • Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die unmittelbar nach mehr als einer verpassten Tumorbeurteilung verstorben sind oder eine radiologische Krankheitsprogression durch das BICR aufweisen, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung mit dokumentierter fehlender Krankheitsprogression vor den fehlenden Beurteilungen zensiert.

<p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Tumorbeurteilung erfolgte mittels MRT und / oder kontrastverstärkter CT während des Screenings (innerhalb von 28 Tagen zu Tag eins), alle sechs Wochen ab Zyklus eins Tag eins (\pm sieben Tage) in den Wochen sieben, 13, 19, 25, 31, 37, 43 und 49, und nachfolgend alle neun Wochen (\pm sieben Tage) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, bis zum Widerruf der Einwilligung, Lost-to-follow-up oder Tod, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Beurteilung des Anteils an Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer ORR und DCR erfolgte anhand einer dichotomen Auswertung (RR, OR, ARR) auf Basis des FAS. Die DOR wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS ausgewertet.</p>
<p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BICR: Verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; BOR: Bestes Ansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full-Analysis-Set; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie RECIST Version 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; RR: Relatives Risiko; SD: Stabile Erkrankung.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes Ansprechen fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin

fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und gezeigt.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib		Docetaxel		Sotorasib vs. Docetaxel			
	N ^a	Ereignis ^b (%)	N ^a	Ereignis ^b (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Primäranalyse zum Gesamtansprechen anhand des BICR								
ORR	171	48 (28,1)	174	23 (13,2)	2,600 [1,483; 4,557]	2,125 [1,352; 3,340]	14,8 [6,4; 23,1]	< 0,001
Sensitivitätsanalysen^d								
Beurteilung durch den Prüfarzt								
ORR	171	47 (27,5)	174	25 (14,4)	2,299 [1,323; 3,997]	–	12,9 [4,5; 21,2]	0,001
Per-Protokoll-Population								
ORR	159	46 (28,9)	163	23 (14,1)	2,504 [1,416; 4,427]	–	14,6 [5,8; 23,4]	< 0,001
Primäranalyse zur Krankheitskontrollrate anhand des BICR								
DCR	171	141 (82,5)	174	105 (60,3)	3,077 [1,862; 5,085]	1,359 [1,183; 1,561]	21,8 [12,6; 31,0]	< 0,001
Sensitivitätsanalysen^d								
Beurteilung durch den Prüfarzt								
DCR	171	139 (81,3)	174	95 (54,6)	3,695 [2,240; 6,094]	–	26,0 [16,7; 35,3]	< 0,001

Per-Protokoll-Population								
DCR	159	130 (81,8)	163	100 (61,3)	2,803 [1,670; 4,704]	–	20,0 [10,4; 29,5]	< 0,001
<p>Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022</p> <p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.</p> <p>b: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test.</p> <p>d: Die Darstellung der Sensitivitätsanalysen erfolgt analog dem Studienbericht, d. h. es wurden post-hoc keine Angaben zusätzlich berechnet und auch die im SAP geplanten einseitigen p-Werte dargestellt. Die Angabe von Nachkommastellen folgte dabei folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; BICR: Verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung;</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate;</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022r, Amgen 2022s]</p>								

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes wiesen mehr als doppelt so viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Sotorasib-Arm (28,1 %) im Vergleich zum Docetaxel-Arm (13,2 %) ein Gesamtansprechen anhand des BICR auf (siehe Tabelle 4-25). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der ORR um 14,8 Prozent unter Sotorasib (ARR: 14,8 (95 %-KI [6,4; 23,1]), $p < 0,001$). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Sotorasib zeigte sich ebenfalls anhand des Relativen Risikos und der Odds Ratio sowie auch anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Neben einem besseren Gesamtansprechen zeigte sich auch eine höhere Rate der Krankheitskontrolle unter Sotorasib (82,5 %) im Vergleich zu Docetaxel (60,3 %). Der Unterschied von 21,8 % war statistisch signifikant zugunsten von Sotorasib und zeigte sich über alle Effektschätzer (RR: 1,359 (95 %-KI [1,183; 1,561]), $p < 0,001$). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die bessere Krankheitskontrolle unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (siehe Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse zur BOR sind in der Tabelle 4-26 deskriptiv dargestellt. Die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wies ein partielles Ansprechen als BOR auf.

Tabelle 4-26: Deskriptive Darstellung des besten Gesamtansprechens (BOR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib (N = 171) n (%)	Docetaxel (N = 174) n (%)
Bestes Gesamtansprechen anhand des BICR		
CR	2 (1,2)	0 (0,0)
PR	46 (26,9)	23 (13,2)
SD	93 (54,4)	82 (47,1)
PD	17 (9,9)	24 (13,8)
Keine CR / keine PD	2 (1,2)	1 (0,6)
Nicht beurteilbar	1 (0,6)	2 (1,1)
Nicht durchgeführt	10 (5,8)	42 (24,1)
Sensitivitätsanalysen		
Beurteilung durch den Prüfarzt		
CR	4 (2,3)	0 (0,0)
PR	43 (25,1)	25 (14,4)
SD	92 (53,8)	70 (40,2)
PD	20 (11,7)	37 (21,3)
Keine CR / keine PD	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht beurteilbar	2 (1,2)	0 (0,0)
Nicht durchgeführt	10 (5,8)	42 (24,1)
Per-Protokoll-Population		
CR	2 (1,3)	0 (0,0)
PR	44 (27,7)	23 (14,1)
SD	84 (52,8)	77 (47,2)
PD	16 (10,1)	20 (12,3)
Keine CR / keine PD	2 (1,3)	1 (0,6)
Nicht beurteilbar	1 (0,6)	2 (1,2)
Nicht durchgeführt	10 (6,3)	40 (24,5)
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022		
BICR: Verblindete, unabhängige, zentrale Beurteilung; CR: Komplettes Ansprechen;		
PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Stabile Erkrankung.		
Quelle: [Amgen 2022d]		

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primäranalyse anhand des BICR								
DOR	48	27 (56,3)	8,64 [7,06; 17,97]	23	14 (60,9)	6,80 [4,27; 8,28]	0,422 [0,219; 0,815]	0,022
Sensitivitätsanalysen								
Beurteilung durch den Prüfarzt								
DOR	47	35 (74,5)	8,34 [7,13; 10,35]	25	17 (68,0)	4,27 [2,96; 11,53]	0,653 [0,366; 1,165]	0,19
Per-Protokoll-Population								
DOR	46	27 (58,7)	8,64 [6,93; 12,25]	23	14 (60,9)	6,80 [4,27; 8,28]	0,478 [0,245; 0,931]	0,054
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.								
BICR: Verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan.								
Quelle: [Amgen 2022d, Amgen 2022t, Amgen 2022u]								

Die Auswertung zum Endpunkt der Dauer des Ansprechens zeigte, dass das Ansprechen im Sotorasib-Arm im Median 8,6 Monate (95 %-KI [7,06; 17,97]) bzw. 6,8 Monate (95 %-KI [4,27; 8,28]) im Docetaxel-Arm andauerte (siehe Tabelle 4-27). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verlängerung des Ansprechens um 1,8 Monate unter Sotorasib gegenüber Docetaxel (HR: 0,422 (95 %-KI [0,219; 0,815]), p = 0,022; siehe Abbildung 14). Das Ergebnis der Primäranalyse anhand des BICR wurde mittels der durchgeführten Sensitivitätsanalyse bestätigt. Für die Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung anhand des Prüfarztes zeigte sich ein positiver Trend für Sotorasib (siehe Tabelle 4-27).

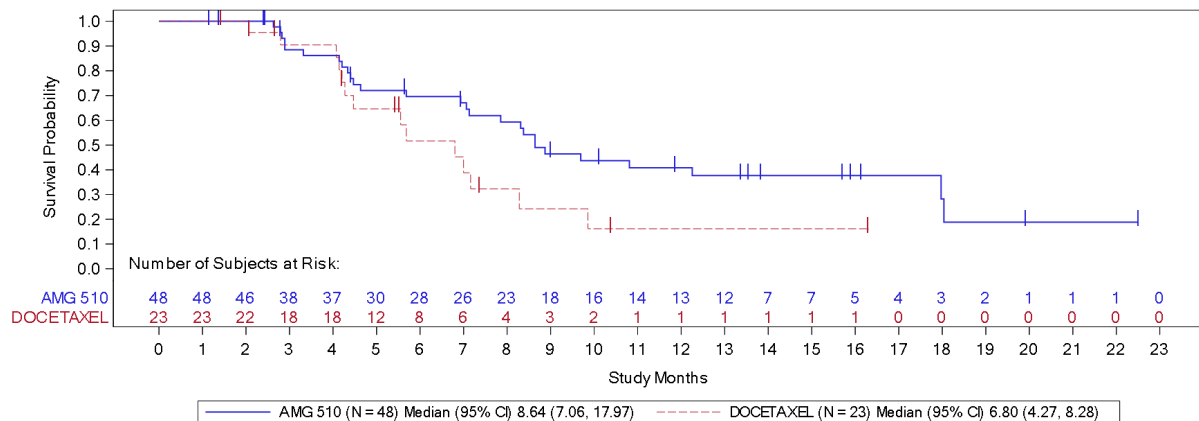


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die DOR in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022v]

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „ZNS-Rezidiv“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der Endpunkt ZNS-Rezidiv wurde als die Zeit in Monaten beginnend vom Datum der Randomisierung bis zum Rezidiv der ZNS-Erkrankung, definiert. Die Bewertung des Endpunktes erfolgt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss eine vorherige ZNS-Erkrankung aufwiesen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen oder einer Vorgeschichte an Hirnmetastasen, war ein kontrastverstärktes MRT des Gehirns (kontrastverstärkter CT-Scan, wenn keine MRT möglich war) bei Screening und bei jeder Tumoruntersuchung erforderlich.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patientinnen und Patienten wurden bei fehlendem Nachweis eines ZNS-Rezidivs zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Tumorbeurteilung erfolgte mittels kontrastverstärktem MRT und / oder kontrastverstärkter CT während des Screenings (innerhalb von 28 Tagen zu Tag eins), alle sechs Wochen ab Zyklus eins Tag eins (\pm sieben Tage) in den Wochen sieben, 13, 19, 25, 31, 37, 43 und 49, und nachfolgend alle neun Wochen (\pm sieben Tage).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt ZNS-Rezidiv wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS ausgewertet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für den Endpunkt ZNS-Rezidiv wurden eine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von ZNS-Rezidiven durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR.
<p>BICR: Verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; CT: Computertomographie; FAS: Full-Analysis-Set; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentralnervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes ZNS-Rezidiv fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und bestätigt.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ZNS-Rezidiv ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „ZNS-Rezidiv“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (FAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primäranalyse anhand des BICR								
ZNS-Rezidiv	58	7 (12,1)	17,31 [13,60; n. e.]	60	5 (8,3)	n. e. [6,01; n. e.]	0,413 [0,095; 1,803]	0,22
Sensitivitätsanalyse anhand der Beurteilung durch den Prüferarzt^d								
ZNS-Rezidiv	58	16 (27,6)	15,77 [9,72; n. e.]	60	15 (25,0)	10,48 [5,82; n. e.]	0,520 [0,260; 1,038]	0,046
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung. b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, welcher post-hoc berechnet wurde. d: Die Darstellung der Sensitivitätsanalyse erfolgt analog dem Studienbericht, d. h. es wurden post-hoc keine Angaben zusätzlich berechnet und auch die im SAP geplanten einseitigen p-Werte dargestellt. Die Angabe von Nachkommastellen folgte dabei folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben. BICR: Verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; ZNS: Zentralnervensystem. Quelle: [Amgen 2022d]								

Hinsichtlich des Auftretens von ZNS-Rezidiven in der Teilpopulation der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer Vorgeschichte an Hirnmetastasen zu Studienbeginn, zeigte sich ein positiver Trend unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,413 (95 %-KI [0,095; 1,803]), p = 0,22). Die mediane Zeit bis zum ZNS-Rezidiv betrug unter Sotorasib 17,31 Monate und wurde im Docetaxel-Arm noch nicht erreicht (siehe Tabelle 4-30 und Abbildung 15). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse (siehe Tabelle 4-30 und Abbildung 16).

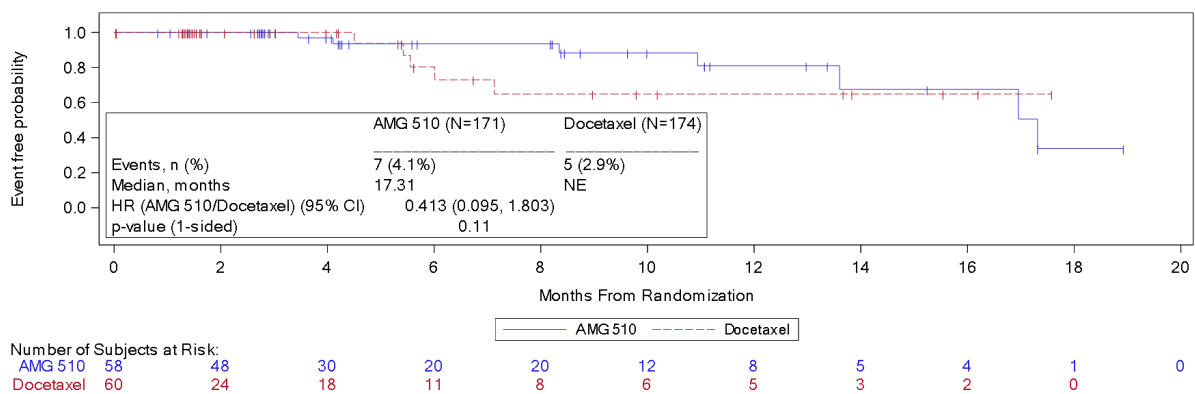


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für ZNS-Rezidive in der Studie CodeBreak 200 – primäre Analyse (BICR)

Quelle: [Amgen 2022d]

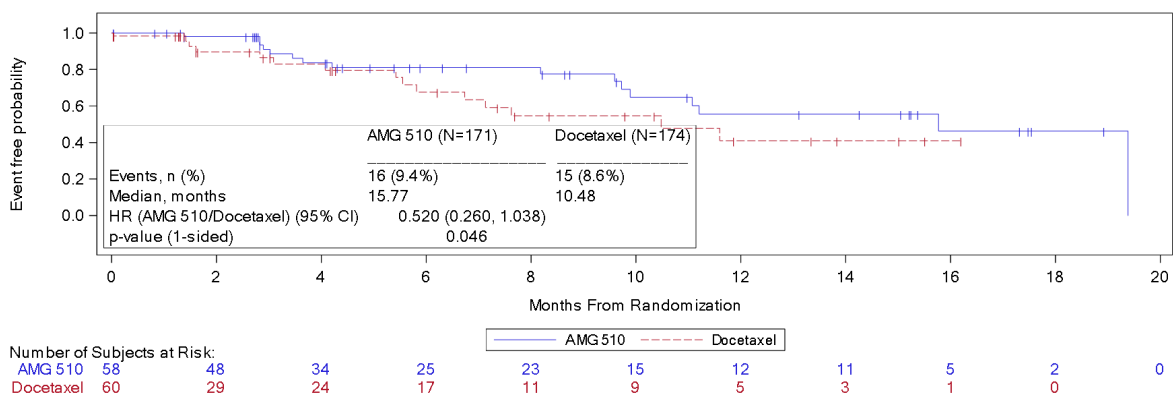


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für ZNS-Rezidive in der Studie CodeBreak 200 – Sensitivitätsanalyse (Prüfartzt)

Quelle: [Amgen 2022d]

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Symptomatik“ – RCT**4.3.1.3.1.5.1 Endpunkt „EORTC QLQ-C30 / LC13“ – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „EORTC QLQ-C30 / LC13“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten. Er beinhaltet drei symptomorientierte Skalen (Fatigue, Übelkeit / Erbrechen und Schmerz) sowie darüber hinaus sechs weitere symptomorientierte Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö).</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validierter, 13 Items umfassender Lungenkarzinom-spezifischer Fragebogen, welcher als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 verwendet wird. Der EORTC QLQ-LC13 umfasst Lungenkarzinom-assoziierte Symptome, wie Husten, Hämoptysen (Bluthusten), Atemnot und Schmerzen sowie Nebenwirkungen der Therapie, d. h. Haarausfall, periphere Neuropathie, wunder Mund und Dysphagie.</p> <p>Die Antworten zu beiden Symptomskalen werden auf einer vierstufigen Likert-Skala vom Patienten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Ergebnisse der Skalen werden für die Auswertung linear zu Werten von 0 bis 100 transformiert. Ein niedrigerer Wert entspricht einer geringeren Symptomatik im EORTC QLQ-C30 und LC13.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung des EORCT QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfolgt bei Screening, an Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten wird gemäß der Publikation von Osoba et al. als klinisch relevant (Minimal Important Difference, MID) angesehen [Osoba et al. 1998]. Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Nutzenbewertungen akzeptiert [IQWiG 2022c]. Weiterhin wird der Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite gemäß der Modulvorlage des G-BA herangezogen.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 / LC13 wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie</p>

<p>anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set je Subskala ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für die Symptomatik wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 / LC13“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 / LC13 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %; siehe Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 / LC13 wird mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	168 (98,8)	159	158 (99,4)
Zyklus 2 Tag 1	162	153 (94,4)	128	119 (93,0)
Zyklus 3 Tag 1	141	133 (94,3)	104	101 (97,1)
Zyklus 4 Tag 1	125	117 (93,6)	77	75 (97,4)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	49 (96,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	13 (100,0)

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

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	14 (100,0)	32	30 (93,8)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.

Quelle: [Amgen 2022w]

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	166 (97,6)	159	154 (96,9)
Zyklus 2 Tag 1	162	149 (92,0)	128	114 (89,1)
Zyklus 3 Tag 1	141	133 (94,3)	104	101 (97,1)
Zyklus 4 Tag 1	125	116 (92,8)	77	75 (97,4)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	49 (96,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	13 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	13 (92,9)	32	29 (90,6)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten.
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.
Quelle: [Amgen 2022w]

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 / LC13“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Fatigue	160	79 (49,4)	7,6 [4,8; 11,1]	130	83 (63,8)	2,1 [1,4; 2,8]	0,44 [0,32; 0,62]	< 0,0001
Übelkeit / Erbrechen	160	69 (43,1)	9,1 [5,5; 16,6]	130	56 (43,1)	5,6 [3,9; 9,9]	0,76 [0,53; 1,11]	0,1583
Schmerz	160	106 (66,2)	2,8 [2,1; 4,2]	130	91 (70,0)	2,1 [1,4; 2,3]	0,77 [0,57; 1,03]	0,0809
Atemnot	160	72 (45,0)	8,3 [5,6; 13,7]	130	68 (52,3)	3,5 [2,3; 5,0]	0,64 [0,45; 0,91]	0,0113
Schlaflosigkeit	160	78 (48,8)	5,9 [4,2; 10,4]	130	66 (50,8)	3,7 [3,0; 5,6]	0,79 [0,56; 1,11]	0,1739
Appetitlosigkeit	160	84 (52,5)	5,9 [3,5; 9,2]	130	67 (51,5)	3,5 [2,1; 4,2]	0,68 [0,49; 0,96]	0,0279
Obstipation	160	63 (39,4)	12,8 [6,2; n. e.]	130	73 (56,2)	2,8 [1,5; 4,9]	0,52 [0,36; 0,74]	0,0002
Diarrhö	160	94 (58,8)	2,7 [2,1; 3,5]	130	64 (49,2)	4,4 [2,1; 9,9]	1,13 [0,81; 1,56]	0,4681

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht;

PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2022x]

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigten sich für die vier Skalen Fatigue (HR: 0,44 (95 %-KI [0,32; 0,62]), $p < 0,0001$), Atemnot (HR: 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), $p = 0,0113$), Appetitlosigkeit (HR: 0,68 (95 %-KI [0,49; 0,96]), $p = 0,0279$) und Obstipation (HR: 0,52 (95 %-KI [0,36; 0,74]), $p = 0,0002$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von

Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine Verschlechterung innerhalb der vier Symptomskalen zu erleiden war in Abhängigkeit von der Skala zwischen 32,0 % bis 56,0 % geringer unter Sotorasib. Mit Ausnahme der Skala Diarrhö ergaben sich für die restlichen Symptomskalen ausschließlich Vorteile unter Sotorasib. Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 17 bis Abbildung 24).

Die im Anhang dargestellten Analysen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse.

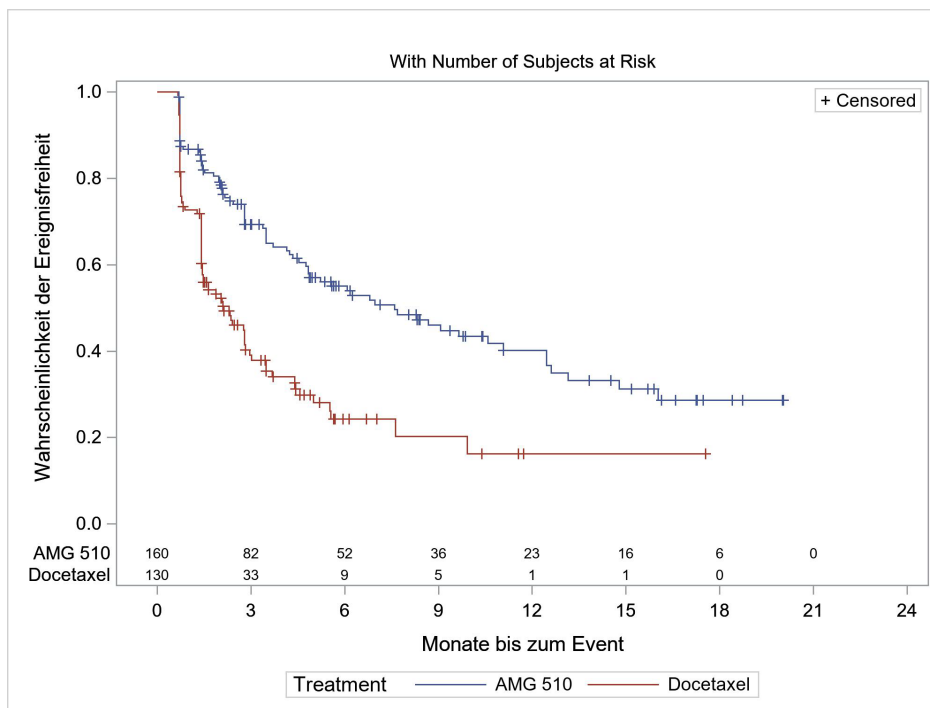


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

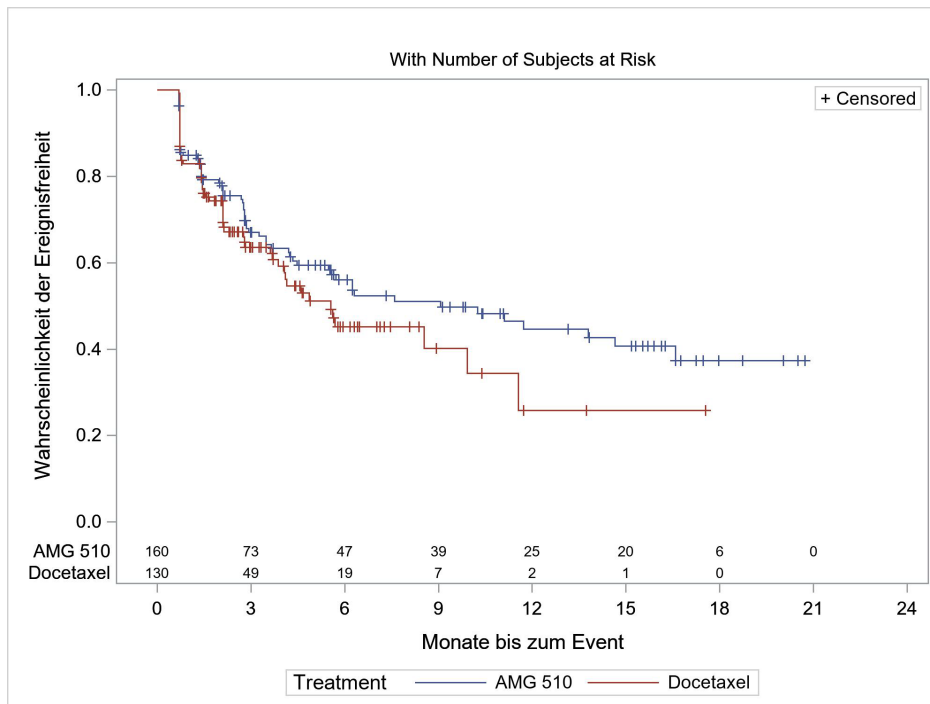


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

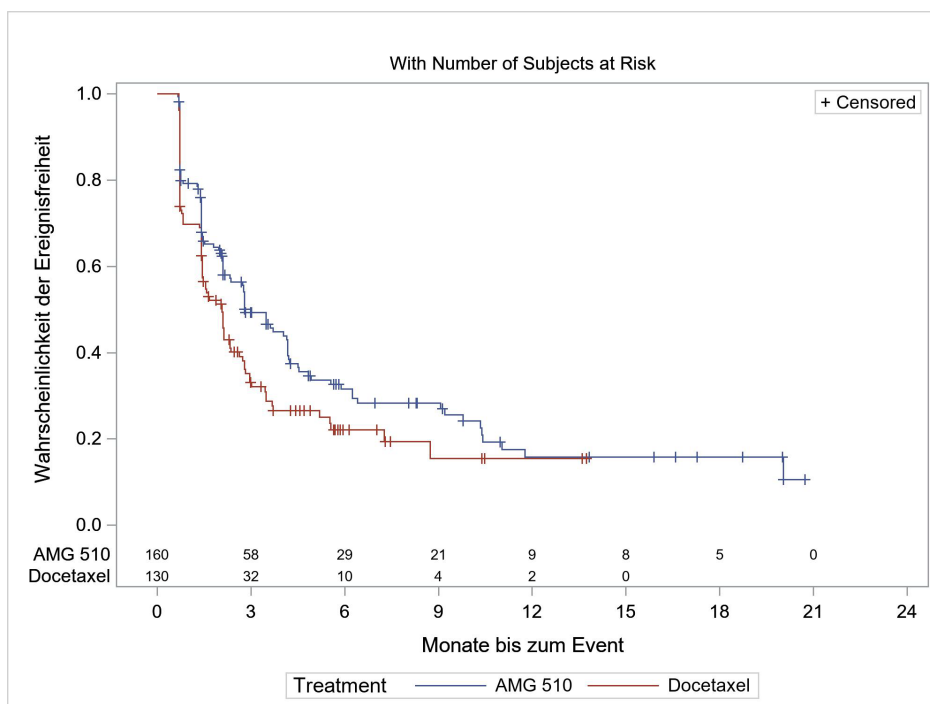


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

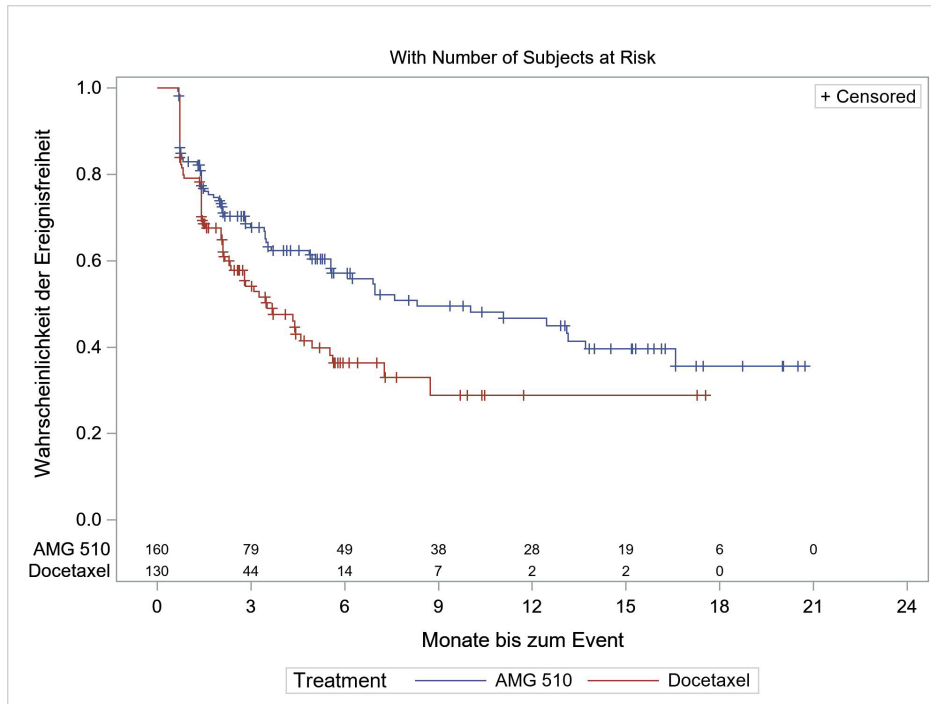


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

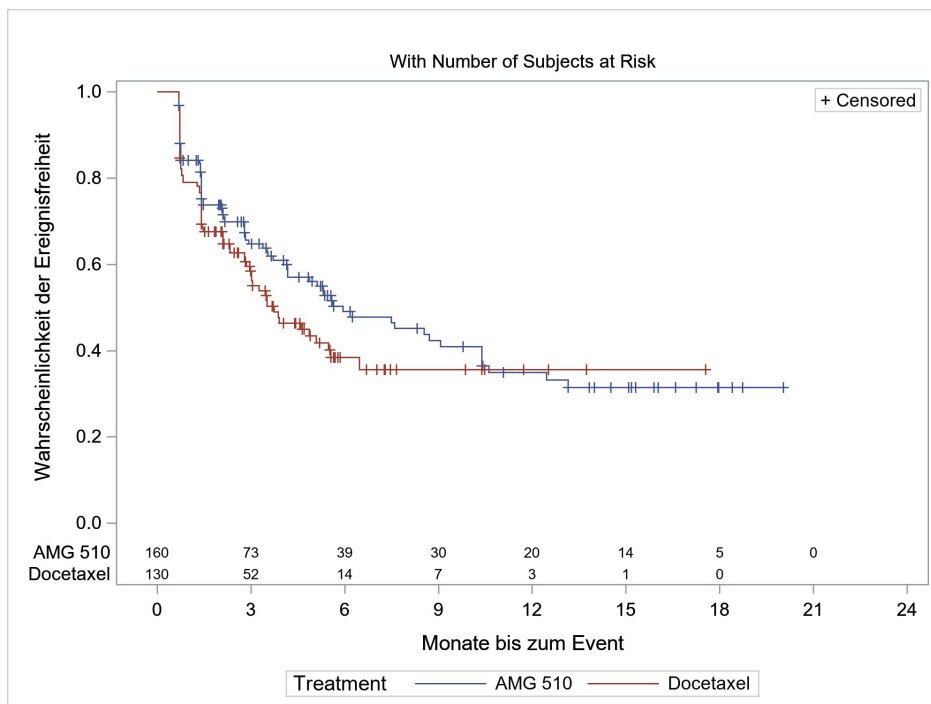


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

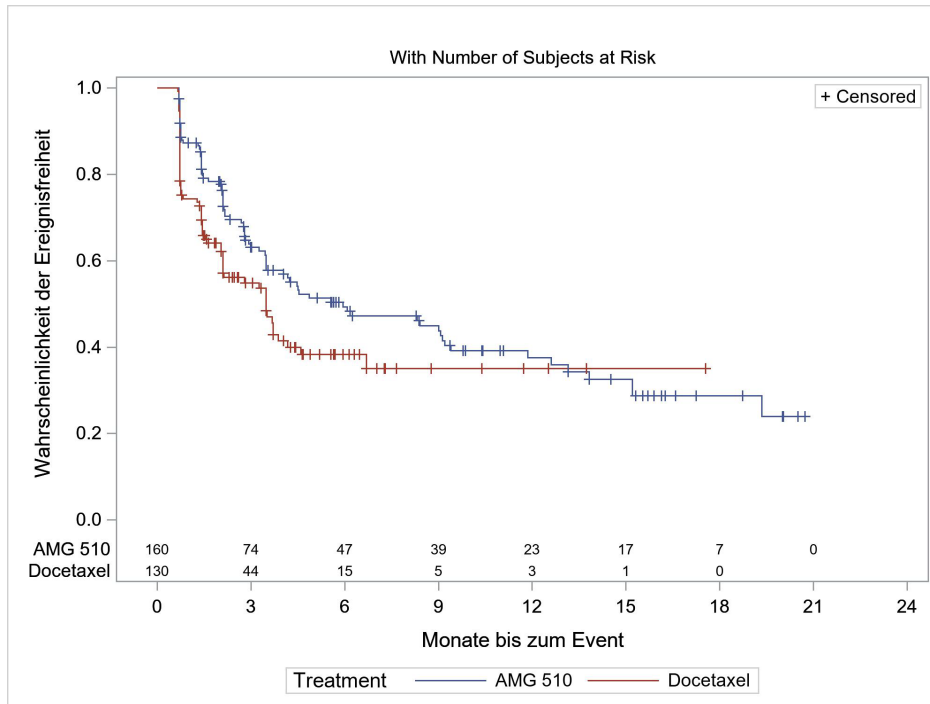


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

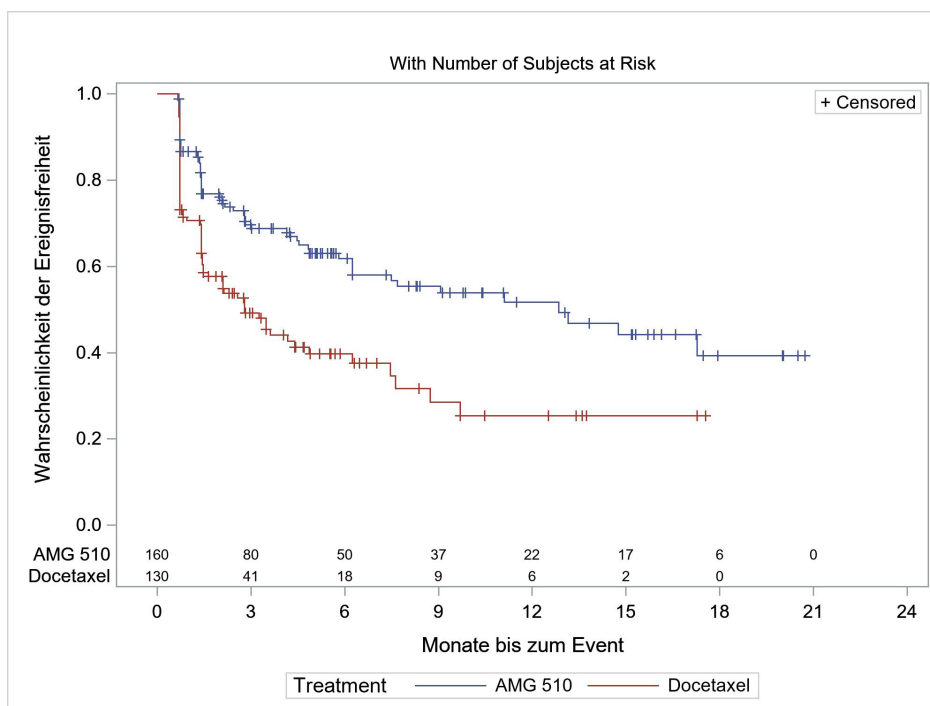


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

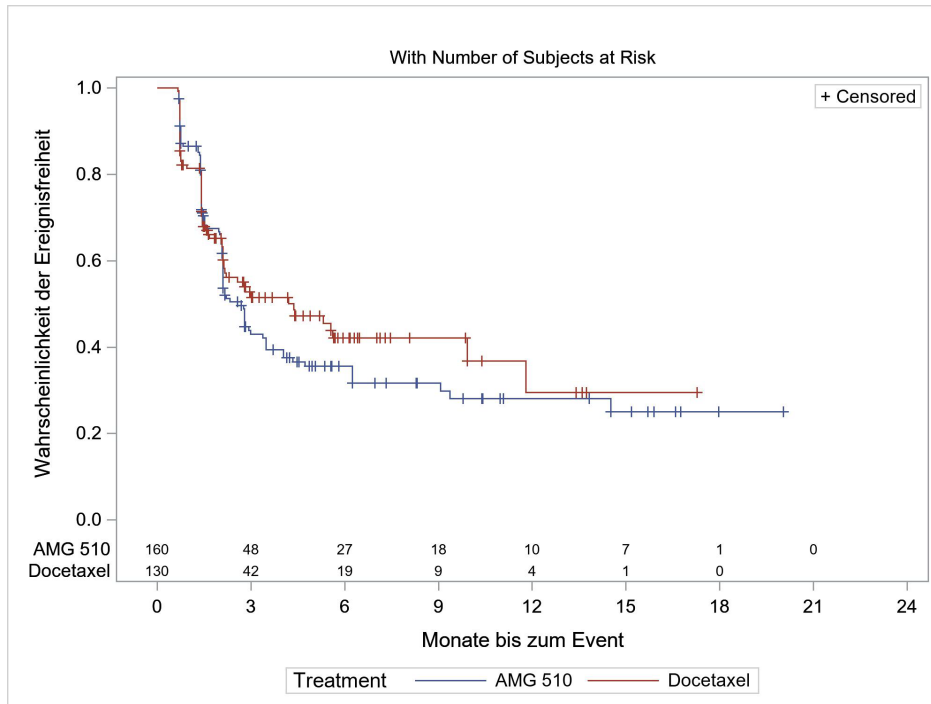


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue	159	37,6 (24,1)	2,5 (1,9)	128	33,1 (23,0)	15,9 (2,2)	-13,5 [-18,1; -8,8] p < 0,0001	-0,7 [-0,9; -0,4]
Übelkeit und Erbrechen	159	7,9 (15,9)	1,6 (1,1)	128	9,0 (16,8)	2,3 (1,3)	-0,7 [-3,4; 1,9] p = 0,5848	-0,1 [-0,3; 0,2]
Schmerz	159	32,5 (28,4)	2,7 (2,2)	128	28,0 (28,4)	7,0 (2,6)	-4,3 [-9,9; 1,2] p = 0,1277	-0,2 [-0,4; 0,0]
Atemnot	159	34,2 (27,3)	-2,0 (2,0)	128	37,2 (27,9)	10,4 (2,4)	-12,5 [-17,5; -7,4] p < 0,0001	-0,6 [-0,8; -0,3]
Schlaflosigkeit	159	28,7 (28,9)	-3,4 (2,0)	128	27,6 (28,7)	3,3 (2,5)	-6,7 [-11,8; -1,7] p = 0,0092	-0,3 [-0,6; -0,1]
Appetitlosigkeit	159	22,6 (30,1)	3,1 (2,0)	128	23,4 (27,2)	8,6 (2,4)	-5,5 [-10,6; -0,5] p = 0,0307	-0,3 [-0,5; -0,0]
Obstipation	159	17,8 (25,9)	-2,4 (1,8)	128	13,5 (23,5)	6,1 (2,1)	-8,5 [-12,8; -4,2] p = 0,0001	-0,5 [-0,7; -0,2]
Diarrhö	159	5,9 (15,2)	9,0 (2,0)	128	8,1 (19,1)	3,0 (2,5)	6,0 [0,6; 11,4] p = 0,0288	0,3 [0,0; 0,5]
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des ZNS (ja vs. nein). EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler StD: Standardabweichung; ZNS: Zentralnervensystem. Quelle: [Amgen 2022y]								

Bei kontinuierlicher Auswertung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) anhand eines Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Modells ergaben sich insgesamt sechs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während die Dimensionen Fatigue (Least Square [LS]-Mean Differenz: -13,5 (95 %-KI [-18,1; -8,8]), $p < 0,0001$), Atemnot (LS-Mean Differenz: -12,5 (95 %-KI [-17,5; -7,4]), $p < 0,0001$) und Obstipation (LS-Mean Differenz: -8,5 (95 %-KI [-12,8; -4,2]), $p = 0,0001$) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Sotorasib zeigten, waren die signifikanten Unterschiede in den Dimensionen Schlaflosigkeit (LS-Mean Differenz: -6,7 (95 %-KI [-11,8; -1,7]), $p = 0,0092$), Appetitlosigkeit (LS-Mean Differenz: -5,5 (95 %-KI [-10,6; -0,5]), $p = 0,0307$) und Diarrhö (LS-Mean Differenz: 6,0 (95 %-KI [0,6; 11,4]), $p = 0,0288$) nicht von klinischer Relevanz, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g jeweils nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von $\pm 0,2$ lag. Für die übrigen Dimensionen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

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

EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Atemnot	158	58 (36,7)	13,1 [7,6; n. e.]	124	66 (53,2)	3,3 [2,2; 5,0]	0,39 [0,26; 0,57]	< 0,0001
Husten	158	52 (32,9)	16,6 [11,9; n. e.]	124	52 (41,9)	4,6 [2,8; n. e.]	0,50 [0,33; 0,76]	0,0010
Hämoptyse	158	18 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	124	21 (16,9)	n. e. [9,9; n. e.]	0,39 [0,20; 0,78]	0,0058
Schmerzen in der Brust	158	59 (37,3)	13,1 [6,4; n. b.]	124	48 (38,7)	7,3 [5,6; n. e.]	0,80 [0,54; 1,18]	0,2592
Schmerzen in Arm / Schulter	158	85 (53,8)	5,2 [4,0; 9,0]	124	49 (39,5)	14,1 [3,7; 14,1]	1,11 [0,77; 1,61]	0,5632
Sonstige Schmerzen	158	90 (57,0)	4,2 [2,8; 7,8]	124	68 (54,8)	3,0 [2,3; 4,0]	0,82 [0,59; 1,15]	0,2514
Gebrauch Schmerzmittel	137	48 (35,0)	11,0 [7,6; n. e.]	101	32 (31,7)	n. e. [3,5; n. e.]	0,86 [0,53; 1,39]	0,5322
Alopezie	158	32 (20,3)	n. e. [19,4; n. e.]	124	110 (88,7)	0,7 [0,7; 0,8]	0,07 [0,05; 0,12]	< 0,0001
Periphere Neuropathie	158	65 (41,1)	10,3 [5,5; n. e.]	124	66 (53,2)	3,5 [2,8; 5,6]	0,61 [0,42; 0,87]	0,0063
Wunder Mund	158	42 (26,6)	n. e. [14,5; n. e.]	124	57 (46,0)	4,4 [2,8; n. e.]	0,39 [0,26; 0,60]	< 0,0001
Dysphagie	158	45 (28,5)	n. e. [18,7; n. e.]	124	46 (37,1)	6,9 [4,7; n. e.]	0,61 [0,40; 0,93]	0,0210

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2022x]

Auch in Bezug auf die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome, ermittelt anhand des EORTC QLQ-LC13 ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib (siehe Tabelle 4-37). Eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte trat im Sotorasib-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm in den Skalen Atemnot (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,57]), $p < 0,0001$), Husten (HR: 0,50 (95 %-KI [0,33; 0,76]), $p = 0,0010$), Hämoptyse (HR: 0,39 (95 %-KI [0,20; 0,78]), $p = 0,0058$), Alopezie (HR: 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,12]), $p < 0,0001$), periphere Neuropathie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,87]), $p = 0,0063$), wunder Mund (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,60]), $p < 0,0001$) und Dysphagie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,40; 0,93]), $p = 0,0210$) statistisch signifikant später ein. Darüber hinaus zeigte sich bei zwei von vier Skalen ein positiver Trend für Sotorasib. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 25 bis Abbildung 35 dargestellt.

Die im Anhang dargestellten Analysen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse.

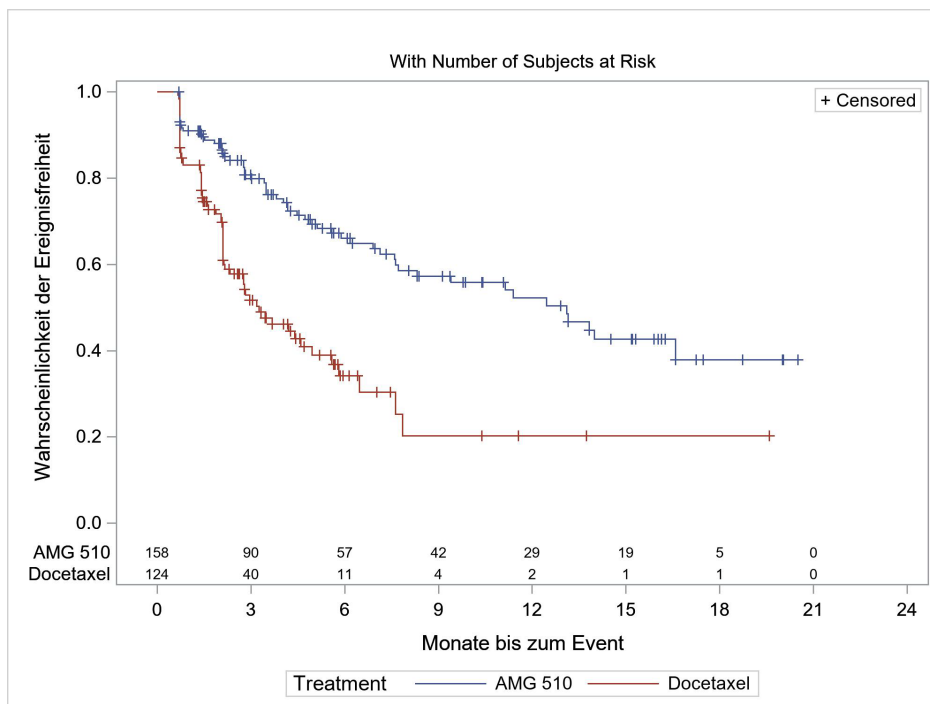


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

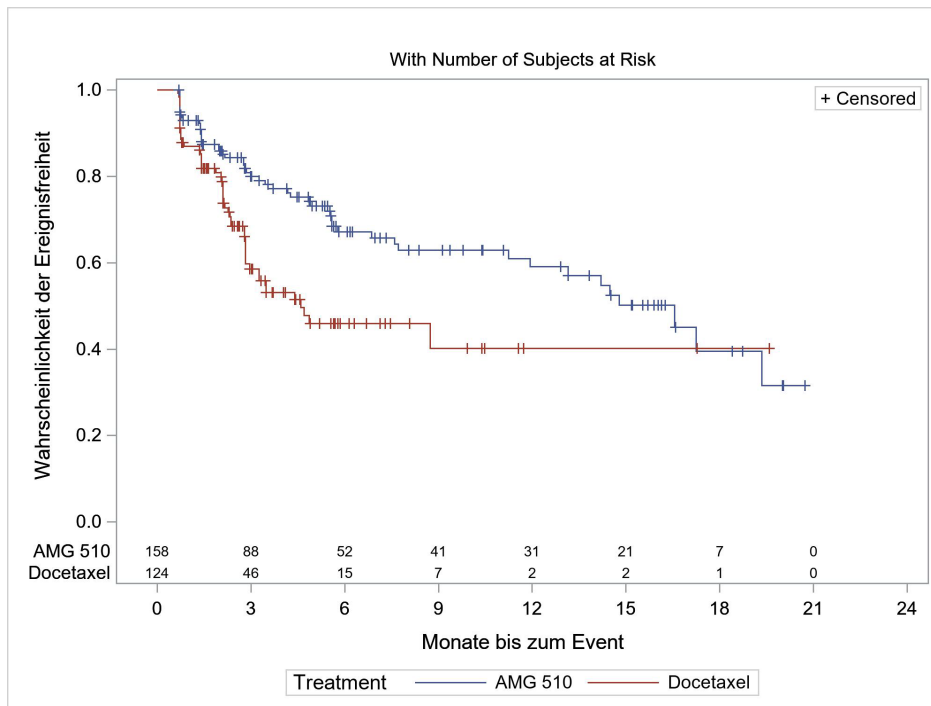


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

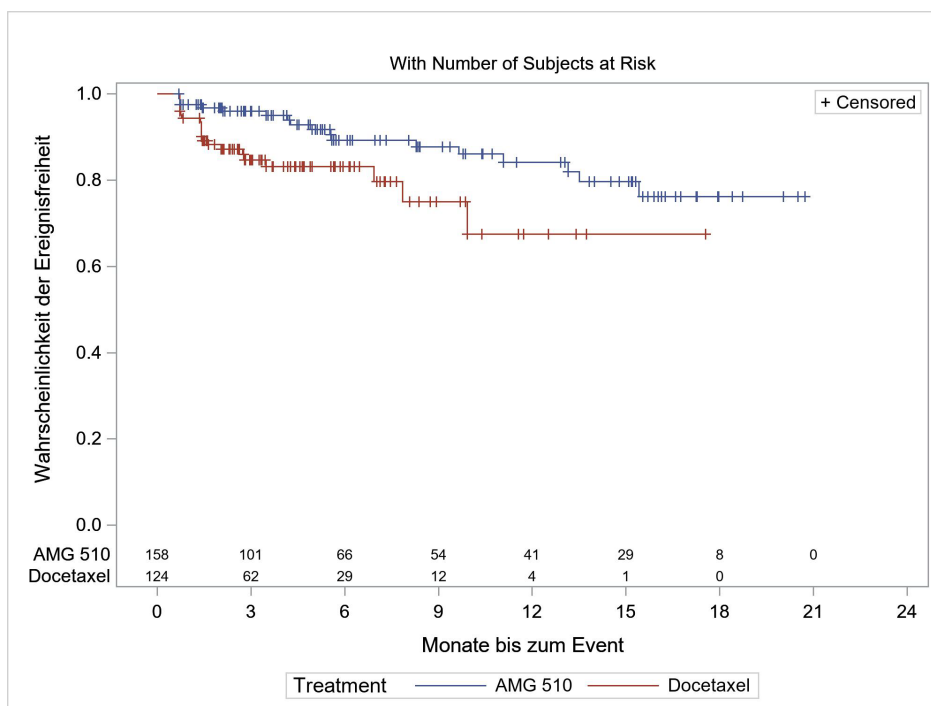


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Hämoptyse (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

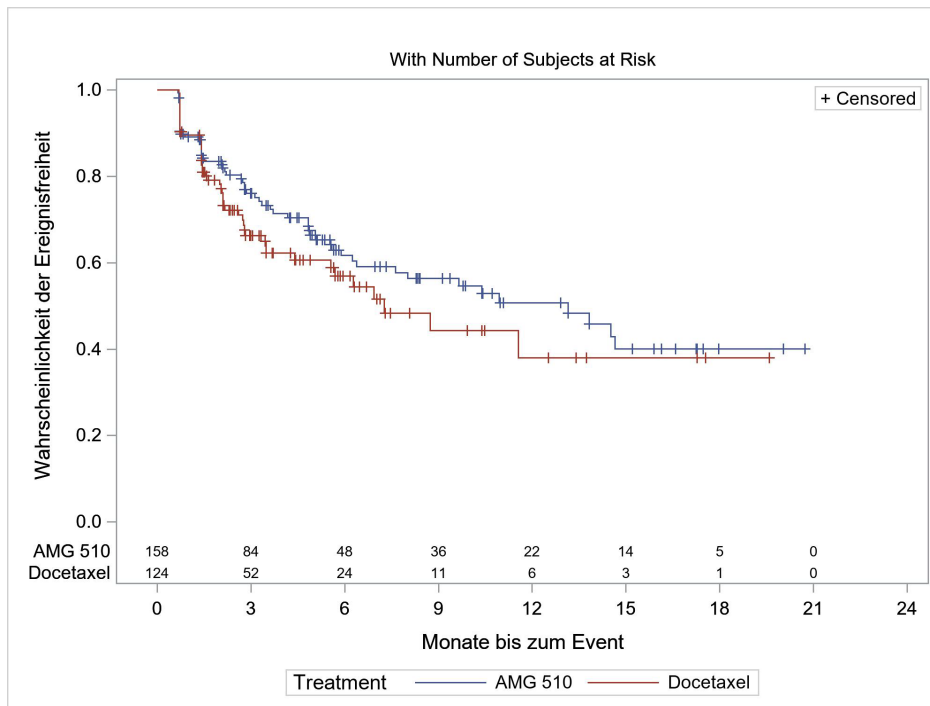


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

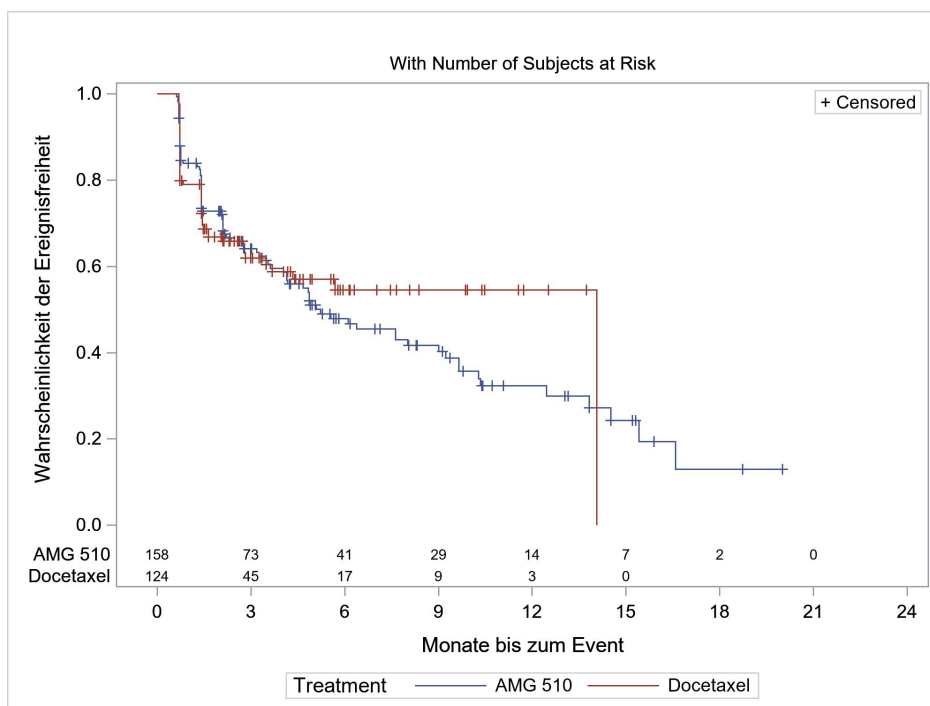


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in Arm / Schulter (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

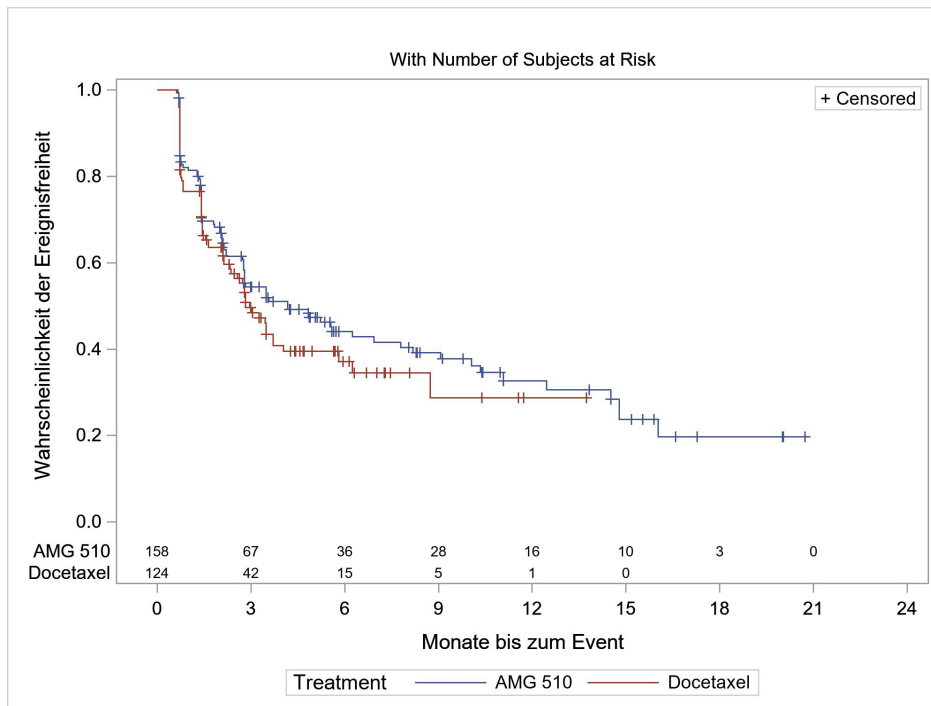


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Sonstige Schmerzen (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

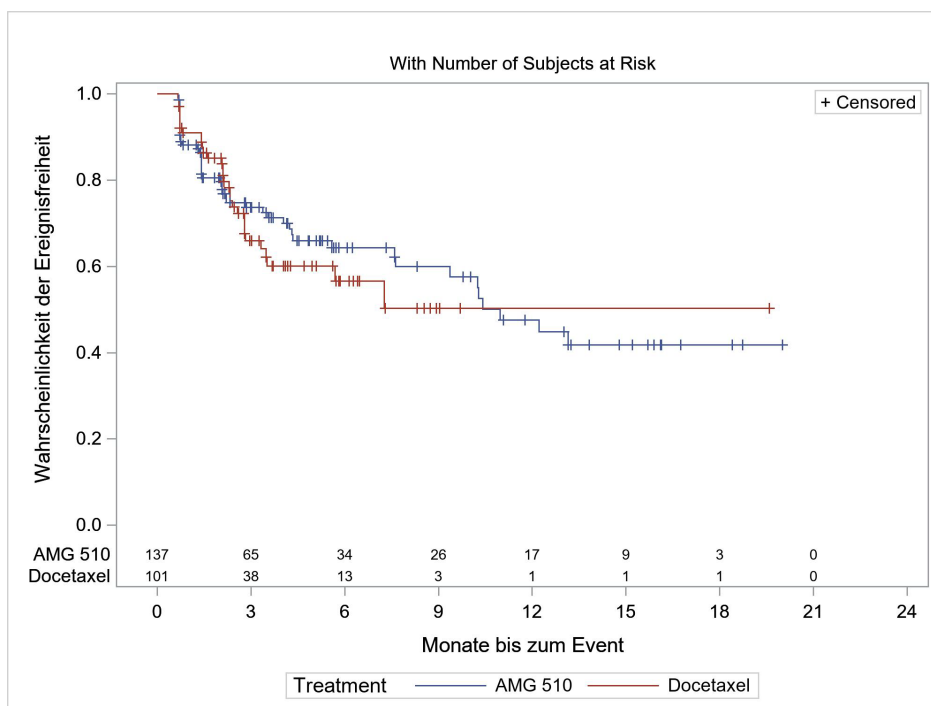


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Gebrauch von Schmerzmitteln (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

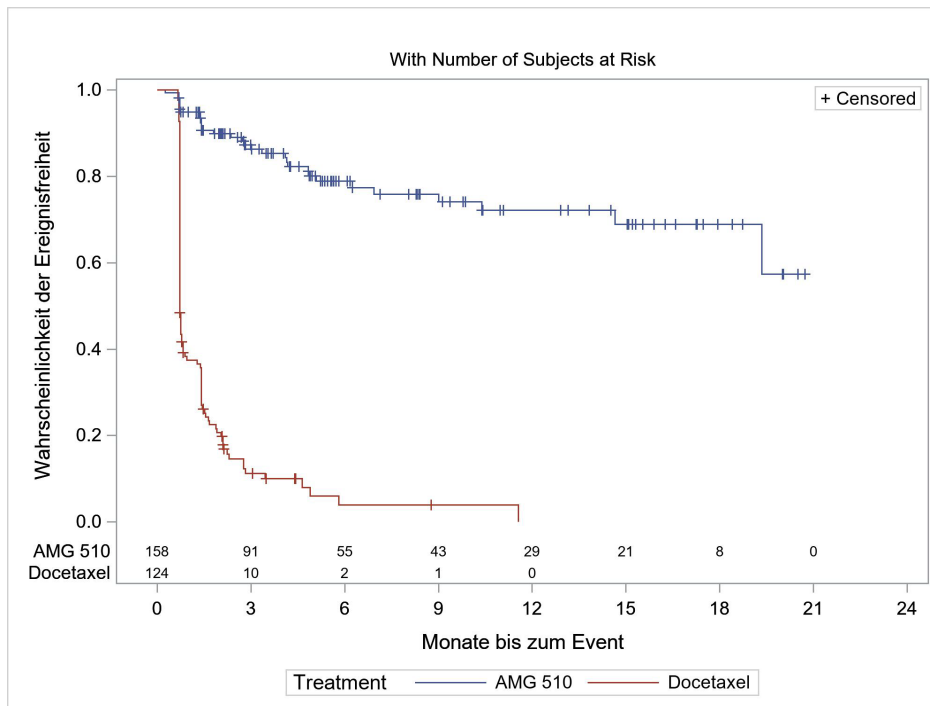


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Alopezie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

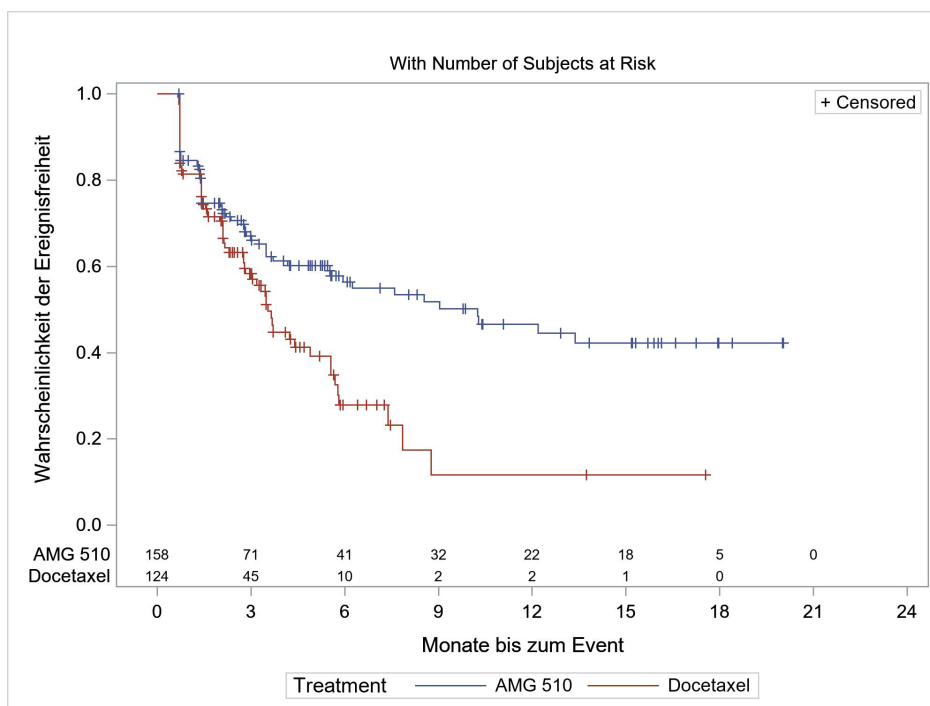


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

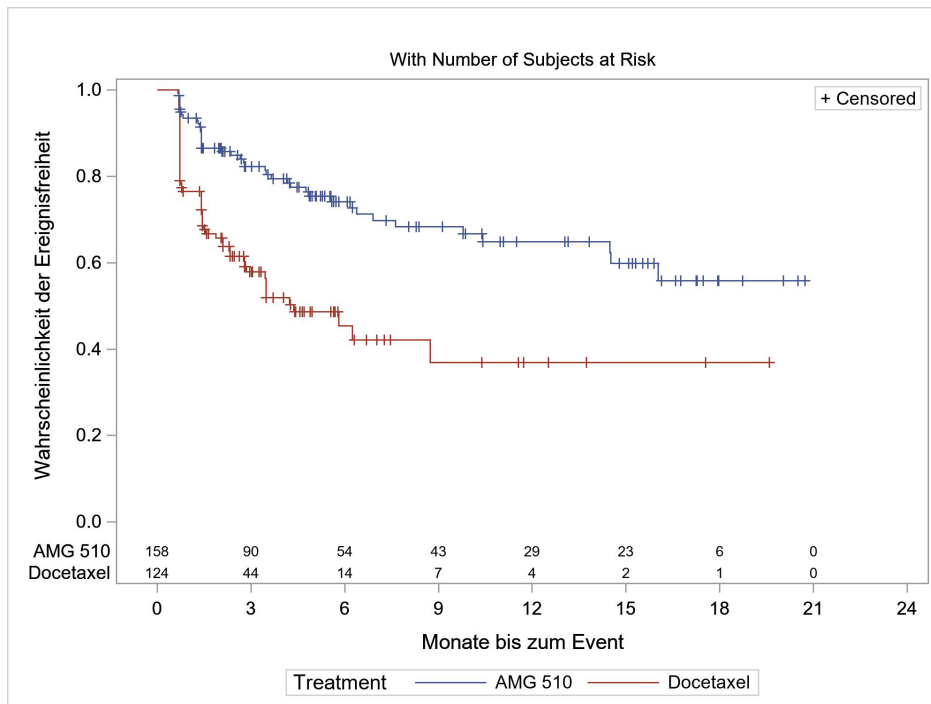


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

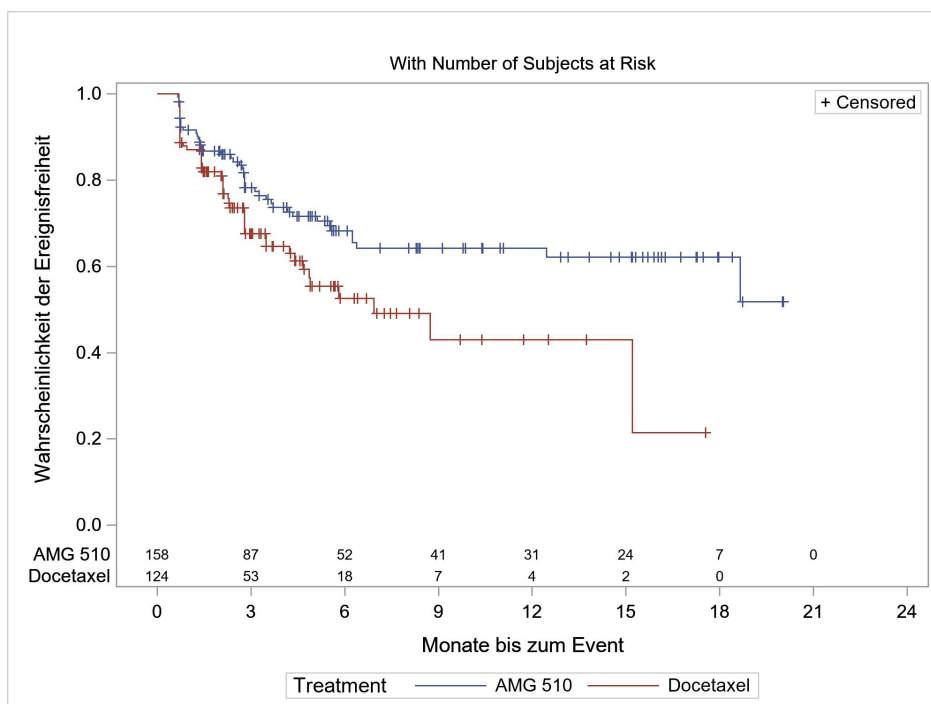


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Husten	157	33,5 (27,3)	-8,1 (1,8)	122	34,4 (29,0)	-1,2 (2,2)	-6,9 [-11,5; -2,3] p = 0,0034	-0,4 [-0,6; -0,1]
Hämoptyse	157	2,5 (9,7)	-0,1 (0,7)	122	3,3 (11,7)	1,1 (0,8)	-1,3 [-2,9; 0,3] p = 0,1229	-0,2 [-0,4; 0,0]
Atemnot	157	28,3 (20,6)	1,7 (1,6)	122	28,7 (22,4)	14,5 (1,9)	-12,8 [-17,1; -8,5] p < 0,0001	-0,7 [-1,0; -0,5]
Schmerzen in der Brust	157	18,3 (24,9)	-2,2 (1,6)	122	13,7 (21,7)	1,9 (1,9)	-4,1 [-8,0; -0,1] p = 0,0429	-0,2 [-0,5; -0,0]
Schmerzen in Arm / Schulter	157	21,9 (28,2)	3,5 (2,0)	122	16,9 (25,1)	4,4 (2,5)	-0,9 [-6,3; 4,5] p = 0,7430	-0,0 [-0,3; 0,2]
Sonstige Schmerzen	157	28,9 (31,1)	-0,1 (2,1)	122	24,0 (27,5)	3,2 (2,7)	-3,3 [-8,8; 2,3] p = 0,2512	-0,1 [-0,4; 0,1]
Gebrauch Schmerzmittel	93	3,1 (0,7)	-0,2 (0,1)	66	2,9 (0,7)	-0,2 (0,1)	-0,0 [-0,2; 0,1] p = 0,6555	-0,1 [-0,4; 0,2]
Alopezie	157	9,6 (24,2)	-3,2 (2,6)	122	6,8 (17,6)	30,5 (3,2)	-33,6 [-40,5; -26,8] p < 0,0001	-1,2 [-1,4; -0,9]
Periphere Neuropathie	157	12,7 (19,8)	3,3 (2,0)	122	12,8 (19,8)	20,1 (2,6)	-16,7 [-22,4; -11,1] p < 0,0001	-0,7 [-0,9; -0,5]
Wunder Mund	157	3,6 (12,3)	0,6 (1,2)	122	5,7 (16,4)	7,5 (1,4)	-6,9 [-9,8; -4,1] p < 0,0001	-0,6 [-0,8; -0,3]
Dysphagie	157	5,3 (13,9)	0,6 (1,4)	122	8,2 (17,8)	3,4 (1,8)	-2,8 [-6,8; 1,2] p = 0,1678	-0,2 [-0,4; 0,1]

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung

b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).

EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; StD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Quelle: [Amgen 2022y]

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Punktzahl in den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 gegenüber dem Ausgangswert zeigten vergleichbare Ergebnisse zur Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte. Neben den Symptomen Husten (LS-Mean Differenz: -6,9 (95 %-KI [-11,5; -2,3]), $p = 0,0034$), Atemnot (LS-Mean Differenz: -12,8 (95 %-KI [-17,1; -8,5]), $p < 0,0001$), Alopezie (LS-Mean Differenz: -33,6 (95 %-KI [-40,5; -26,8]), $p < 0,0001$), periphere Neuropathie (LS-Mean Differenz: -16,7 (95 %-KI [-22,4; -11,1]), $p < 0,0001$) und wunder Mund (LS-Mean Differenz: -6,9 (95 %-KI [-9,8; -4,1]), $p < 0,0001$), konnte auch in der Dimension Schmerzen in der Brust (LS-Mean Differenz: -4,1 (95 %-KI [-8,0; -0,1]), $p = 0,0429$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel festgestellt werden. Die Symptome Atemnot, Alopezie, periphere Neuropathie und wunder Mund weisen einen klinisch äußerst relevanten Effekt anhand des Hedges 'g auf, da das Konfidenzintervall zum Hedges 'g jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.2 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D setzt sich aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes (Bildung eines Nutzwertes) und einer visuellen Analogskala zusammen. Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und valides generisches Instrument zur Messung der Veränderung des Gesundheitszustandes bzw. des aktuellen Befindens der Patienten. Die Patienten bewerten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100. Dabei steht ein Wert von null für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der EQ-5D-5L-Fragebogen wird von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern zum Zeitpunkt des Screenings, bei den Visiten an Tag eins jedes Zyklus, im Rahmen der Sicherheitsnachbeobachtung und der Langzeitnachbeobachtung ausgefüllt. Zudem erfolgt eine Beantwortung des EQ-5D-5L an Tag fünf der ersten drei Zyklen außerhalb der Klinikvisite über das Telefon von zu Hause.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G)

<u>Sensitivitätsanalysen</u>
Für die EQ-5D VAS wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; VAS: Visuelle Analogskala.
Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes EQ-5D VAS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 77 %; siehe Tabelle 4-41), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	166 (97,6)	159	154 (96,9)
Zyklus 1 Tag 5	164	144 (87,8)	142	126 (88,7)
Zyklus 2 Tag 1	162	148 (91,4)	128	112 (87,5)
Zyklus 2 Tag 5	153	128 (83,7)	124	110 (88,7)
Zyklus 3 Tag 1	141	132 (93,6)	104	100 (96,2)
Zyklus 3 Tag 5	133	103 (77,4)	88	75 (85,2)
Zyklus 4 Tag 1	125	115 (92,0)	77	75 (97,4)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	49 (96,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	13 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	12 (85,7)	32	29 (90,6)
Langzeitnachbeobachtung 1	4	4 (100,0)	6	6 (100,0)
Langzeitnachbeobachtung 2	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Langzeitnachbeobachtung 3	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten. EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; PRO: Patientenberichteter Endpunkt. Quelle: [Amgen 2022d]				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
EQ-5D VAS	160	83 (51,9)	5,2 [3,6; 10,4]	138	83 (60,1)	1,6 [1,0; 3,3]	0,55 [0,40; 0,76]	0,0002

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.
EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio;
KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Quelle: [Amgen 2022x]

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte, gemessen anhand der EQ-5D VAS, haben im Sotorasib-Arm 51,9 % (83/160) und im Docetaxel-Arm 60,1 % (83/138) erfahren (siehe Tabelle 4-42). Unter Sotorasib (Median: 5,2 Monate) trat eine Verschlechterung im Vergleich zu Docetaxel (Median: 1,6 Monate) mehr als dreimal so spät ein. Der Behandlungsunterschied entspricht einer statistisch signifikanten und um 45,0 % geringeren Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte zum Zeitpunkt des Datenschnitts unter Sotorasib (HR: 0,55 (95 %-KI [0,40; 0,76]), p = 0,0002; siehe Abbildung 36).

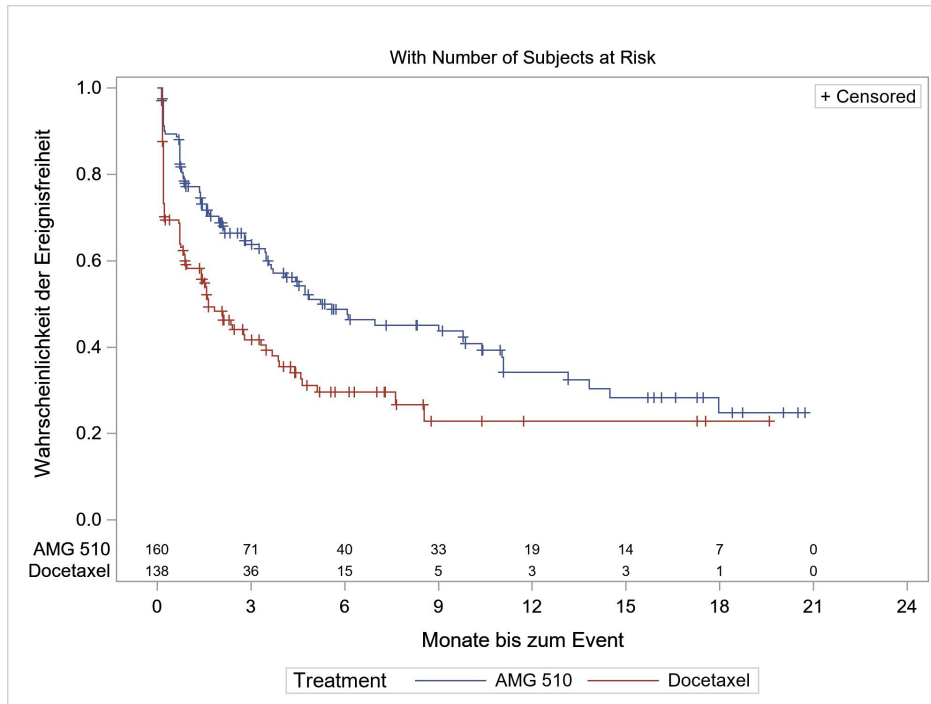


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D VAS	160	67,5 (19,9)	-0,4 (1,4)	138	68,3 (20,3)	-8,1 (1,6)	7,7 [4,1; 11,3] p < 0,0001	0,5 [0,3; 0,7]
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein). EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; StD: Standardabweichung; SE: Standardfehler. Quelle: [Amgen 2022y]								

In der Studie CodeBreak 200 zeigte sich anhand des MMRM-Modells ein statistisch signifikanter und klinisch äußerst relevanter Unterschied zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel (LS-Mean Differenz: 7,7 (95 %-KI [4,1; 11,3]), $p < 0,0001$) hinsichtlich der EQ-5D VAS.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.3 Endpunkt „PGI-C“ – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der PGI-C ist ein generisches Instrument, welches zur Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustands im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen wird. Der PGI-C bewertet in der Studie die Veränderung der Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust. Die Patienten bewerten selbständig die Veränderung der Symptomatik anhand von fünf Kategorien (starke Verbesserung, geringfügige Verbesserung, keine Veränderung, geringfügige Verschlechterung und starke Verschlechterung).</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung des PGI-C findet an Tag eins des Zyklus drei und fünf statt. Da beim PGI-C direkt die Veränderung im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bewertet werden, ist eine Erhebung zu Studienbeginn nicht möglich.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Hierzu wurde die Skala des PGI-C auf eine Skala von 100 transformiert, um einen Schwellenwert von 15 Punkten berücksichtigen zu können.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt PGI-C wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set je Symptom ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für den PGI-C wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes PGI-C fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltete. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 90 %; siehe Tabelle 4-46), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-C wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-C in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 3 Tag 1	141	131 (92,9)	104	100 (96,2)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten.
PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.
Quelle: [Amgen 2022w]

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S / PGI-C“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Husten	143	5 (3,5)	n. e. [3,5; n. e.]	110	19 (17,3)	4,4 [3,3; n. e.]	0,24 [0,09; 0,66]	0,0028
Kurz-atmigkeit	143	9 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	110	28 (25,5)	4,4 [3,0; n. e.]	0,26 [0,12; 0,56]	0,0002
Schmerzen in der Brust	143	4 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	110	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,14; 1,84]	0,2999

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2022x]

Die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-C (siehe Tabelle 4-47). Für die Symptome Husten (HR: 0,24 (95 %-KI [0,09; 0,66]), $p = 0,0028$) und Kurzatmigkeit (HR: 0,26 (95 %-KI [0,12; 0,56]), $p = 0,0002$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Für das Symptom Schmerzen in der Brust ergab sich ein Vorteil zugunsten von Sotorasib, welcher gegenüber Docetaxel nicht statistisch signifikant war (HR: 0,52 (95 %-KI [0,14; 1,84]), $p = 0,2999$). Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 37 bis Abbildung 39).

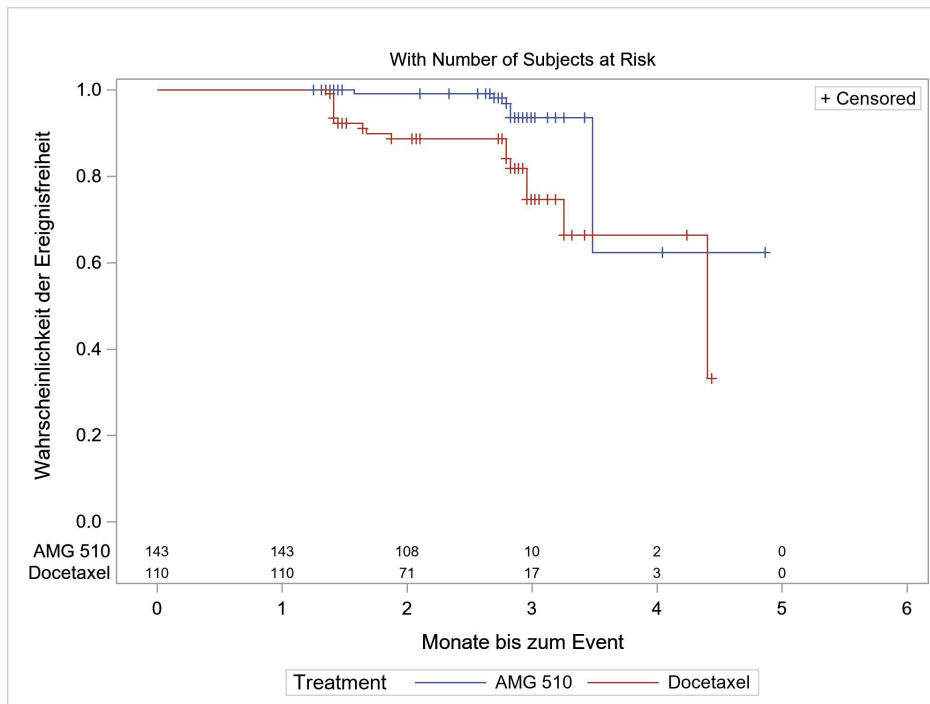


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

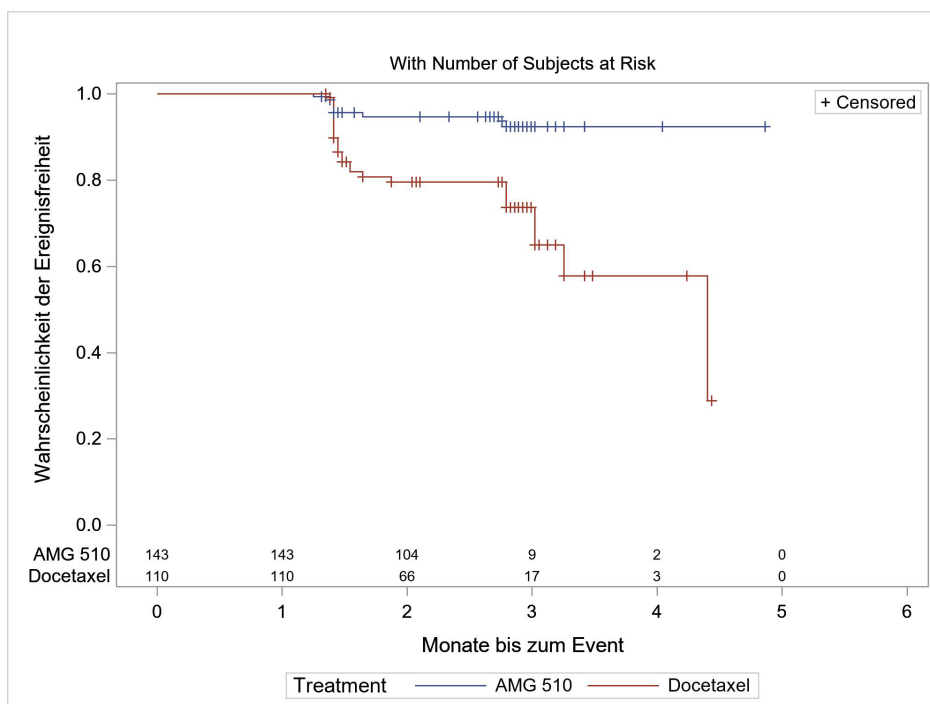


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

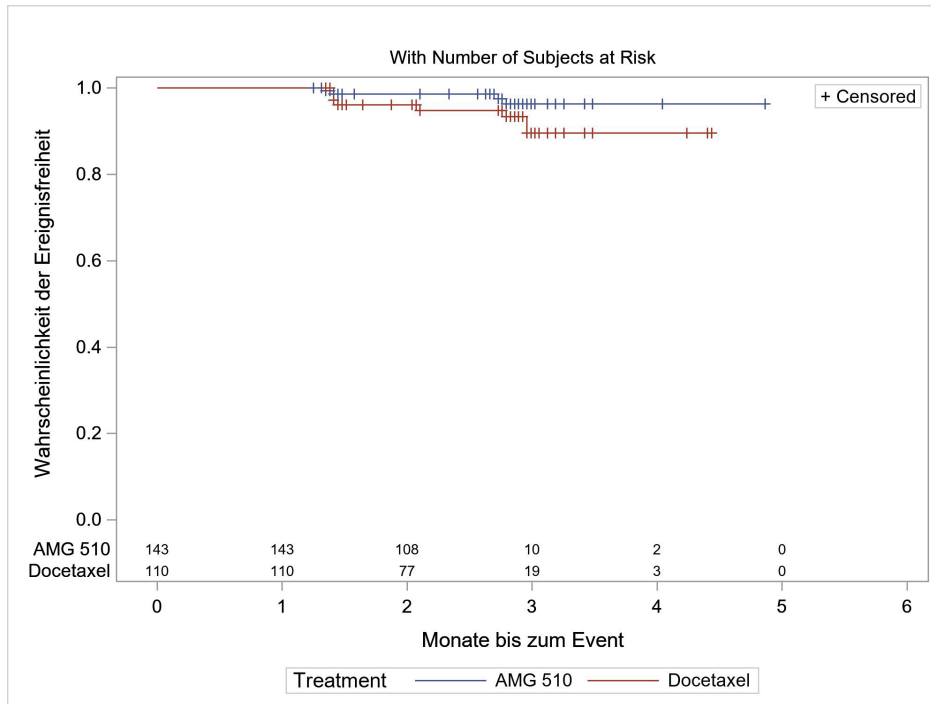


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Husten	143	0,0 (0,0)	2,7 (2,0)	110	0,0 (0,0)	12,0 (2,3)	-9,3 [-14,0; -4,5] p = 0,0002	-0,5 [-0,7; -0,2]
Kurzatmigkeit	143	0,0 (0,0)	3,1 (3,0)	110	0,0 (0,0)	18,2 (3,4)	-15,1 [-22,1; -8,1] p < 0,0001	-0,5 [-0,8; -0,3]
Schmerzen in der Brust	143	0,0 (0,0)	n. b. (n. b.)	110	0,0 (0,0)	n. b. (n. b.)	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung
b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n. b.: nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergierte; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; StD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.
Quelle: [Amgen 2022y]

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich für die Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik Husten (LS-Mean Differenz: -9,3 (95 %-KI [-14,0; -4,5]), $p = 0,0002$) und Kurzatmigkeit (LS-Mean Differenz: -15,1 (95 %-KI [-22,1; -8,1]), $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied für Sotorasib gegenüber Docetaxel. Die Berechnung des Symptoms Schmerzen in der Brust war nicht möglich, da das MMRM-Modell nicht konvergierte.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.4 Endpunkt „BPI-SF“ – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „BPI-SF“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den wahrgenommenen Schmerz im Alltag. Der BPI-SF besteht aus neun Items und einer 11-Punkte-Skala (Schmerzintensität: 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz; Beeinträchtigung durch den Schmerz: 0 = Keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung). Aus den Fragen drei bis sechs lässt sich die mittlere Schmerzintensität, aus der Frage drei der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden und aus den Fragen neun A bis G die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden errechnen. Niedrige Werte stehen für eine geringere Schmerzintensität bzw. Beeinträchtigung durch den Schmerz.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung des BPI-SF erfolgt bei Screening, an Tag eins jedes Zyklus sowie im Rahmen der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Hierzu wurde die Skala des BPI-SF auf eine Skala von 100 transformiert, um einen Schwellenwert von 15 Punkten berücksichtigen zu können.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt BPI-SF wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set je Schmerzscore ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für den BPI-SF wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „BPI-SF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes BPI-SF fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung des Schmerzes durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltete. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %; siehe Tabelle 4-51), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BPI-SF wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen BPI-SF in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	166 (97,6)	159	154 (96,9)
Zyklus 2 Tag 1	162	148 (91,4)	128	113 (88,3)
Zyklus 3 Tag 1	141	132 (93,6)	104	101 (97,1)
Zyklus 4 Tag 1	125	116 (92,8)	77	75 (97,4)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	49 (96,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	13 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	12 (85,7)	32	29 (90,6)
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten. BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PRO: Patientenberichteter Endpunkt. Quelle: [Amgen 2022w]				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Stärkster Schmerz ^d	163	113 (69,3)	2,2 [1,4; 3,4]	128	94 (73,4)	1,5 [1,4; 2,2]	0,76 [0,57; 1,01]	0,0605
Mittlere Schmerzintensität ^e	163	87 (53,4)	5,4 [4,2; 8,3]	128	65 (50,8)	3,5 [2,7; 7,6]	0,88 [0,63; 1,23]	0,4651
Beeinträchtigung durch Schmerz ^f	163	83 (50,9)	7,5 [4,2; 9,8]	128	60 (46,9)	4,3 [2,8; 7,6]	0,80 [0,57; 1,13]	0,2119

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

d: Frage drei

e: Frage drei bis sechs

f: Frage neun A bis G

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2022x]

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte des Schmerzes, gemessen anhand des BPI-SF (siehe Tabelle 4-52), zeigte sich für die einzelnen Schmerzdimensionen jeweils ein positiver Trend unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Abbildung 40 bis Abbildung 42 stellen die Kaplan-Meier-Kurven dar.

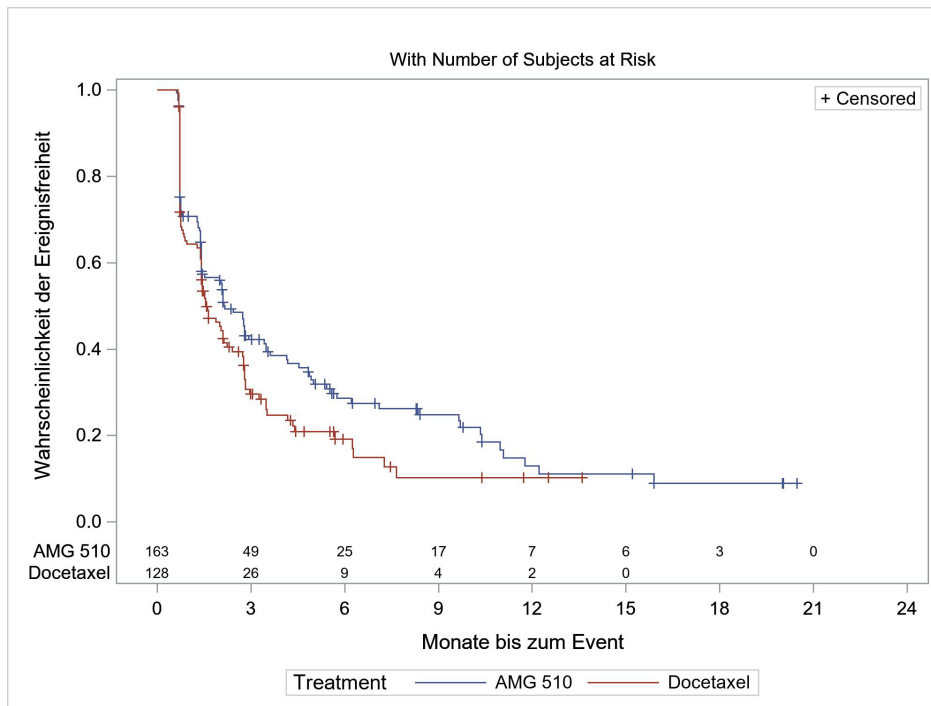


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
 Quelle: [Amgen 2022x]

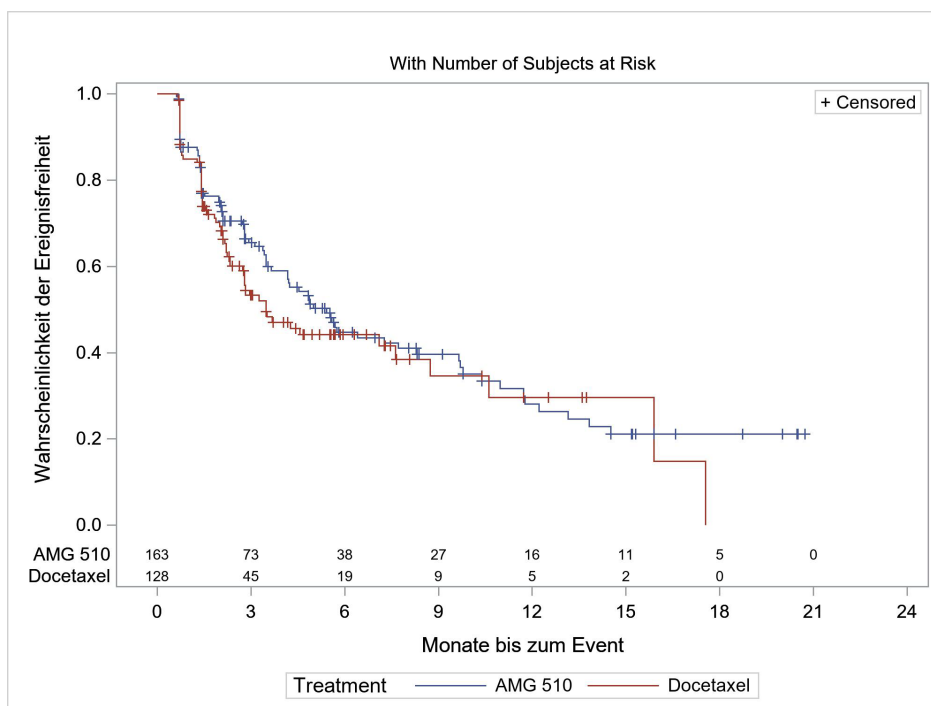


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für mittlere Schmerzintensität (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
 Quelle: [Amgen 2022x]

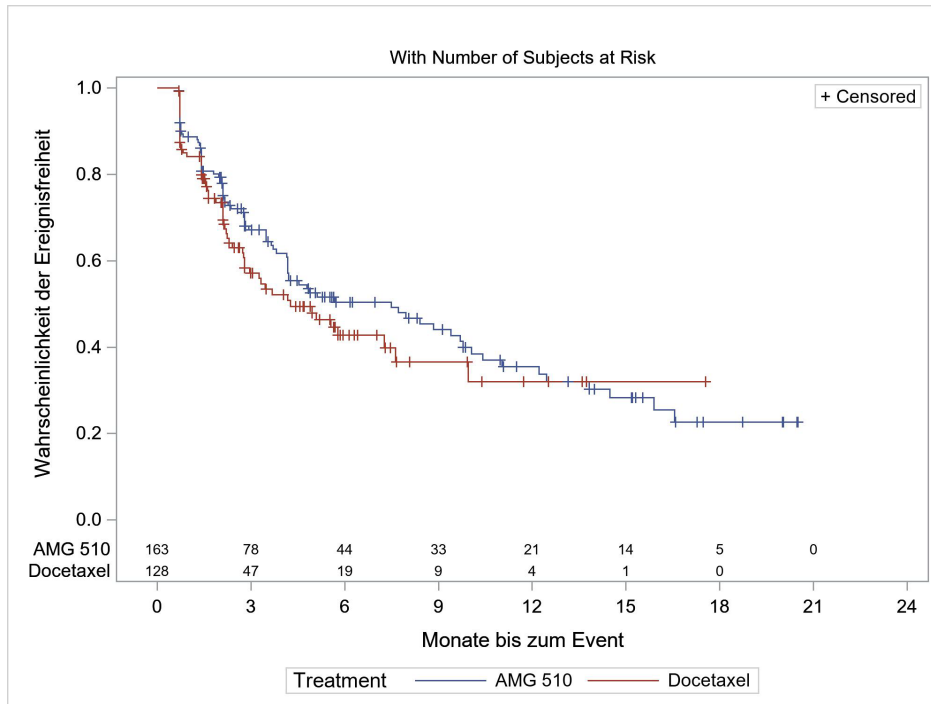


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Stärkster Schmerz ^c	157	35,3 (27,4)	5,3 (2,2)	122	29,7 (28,2)	10,3 (2,7)	-5,0 [-10,8; 0,7] p = 0,0839	-0,2 [-0,4; 0,0]
Mittlere Schmerzintensität ^d	157	26,4 (20,8)	2,8 (1,6)	122	22,1 (21,0)	7,9 (2,0)	-5,1 [-9,4; -0,8] p = 0,0200	-0,3 [-0,5; -0,0]
Beeinträchtigung durch Schmerz ^e	157	25,0 (26,7)	3,8 (1,9)	122	21,6 (23,8)	11,2 (2,3)	-7,5 [-12,5; -2,4] p = 0,0042	-0,3 [-0,6; -0,1]

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung

b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).

c: Frage drei

d: Frage drei bis sechs

e: Frage neun A bis G

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; StD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Quelle: [Amgen 2022y]

In Bezug auf die kontinuierliche Auswertung des Schmerzes mittels dem Schmerzfragebogen BPI-SF zeigte sich für die mittlere Schmerzintensität (LS-Mean Differenz: -5,1 (95 %-KI [-9,4; -0,8]), $p = 0,0200$) und die Beeinträchtigung durch den Schmerz (LS-Mean Differenz: -7,5 (95 %-KI [-12,5; -2,4]), $p = 0,0042$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Beide Unterschiede sind zwar von klinischer Relevanz, jedoch lag der jeweilige obere Rand des Konfidenzintervalls zum Hedges' g nicht vollständig unterhalb der statistischen Irrelevanzschwelle von -0,2. Für den stärksten Schmerz ergab sich ein positiver Trend unter Sotorasib.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten. Im Rahmen der Nutzenkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sind die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und der globale Gesundheitsstatus (Gesamtwert) umfasst.</p> <p>Die Antworten zu beiden Symptomskalen werden auf einer vierstufigen Nominalskala vom Patienten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Ergebnisse der Skalen werden für die Auswertung linear zu Werten von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität im EORTC QLQ-C30.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgt bei Screening, an Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten wird gemäß der Publikation von Osoba et al. als klinisch relevant (Minimal Important Difference, MID) angesehen [Osoba et al. 1998]. Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Nutzenbewertungen akzeptiert [IQWiG 2022c]. Weiterhin wird der Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite gemäß der Modulvorlage des G-BA herangezogen.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set je Subskala ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit

<p>dem Ausgangswert anhand eines MMRM</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]</p>

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die

Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %; siehe Rücklaufquote zum EORTC QLQ C30 in Tabelle 4-33), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus	160	90 (56,2)	4,2 [3,0; 6,2]	130	78 (60,0)	2,3 [1,8; 3,5]	0,68 [0,50; 0,94]	0,0190
Körperliche Funktion	160	68 (42,5)	9,8 [5,6; 13,1]	130	68 (52,3)	4,4 [3,0; 5,5]	0,51 [0,36; 0,72]	0,0001
Rollenfunktion	160	95 (59,4)	3,5 [2,8; 6,9]	130	86 (66,2)	2,1 [1,5; 2,8]	0,62 [0,46; 0,85]	0,0025
Emotionale Funktion	160	69 (43,1)	8,4 [5,1; 18,0]	130	54 (41,5)	5,8 [4,2; n. e.]	0,79 [0,55; 1,15]	0,2193
Kognitive Funktion	160	79 (49,4)	5,6 [3,5; 9,4]	130	72 (55,4)	2,8 [2,1; 5,0]	0,66 [0,47; 0,92]	0,0148
Soziale Funktion	160	93 (58,1)	4,9 [3,4; 8,3]	130	84 (64,6)	2,1 [1,4; 3,0]	0,57 [0,41; 0,78]	0,0003

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: [Amgen 2022x]

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, ergaben sich durchweg signifikant positive Effekte unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (siehe Tabelle 4-56). Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus (HR: 0,68 (95 %-KI [0,50; 0,94]), $p = 0,0190$), körperliche Funktion (HR: 0,51 (95 %-KI [0,36; 0,72]), $p = 0,0001$), Rollenfunktion (HR: 0,62 (95 %-KI [0,46; 0,85]), $p = 0,0025$), kognitive Funktion (HR: 0,66 (95 %-KI [0,47; 0,92]), $p = 0,0148$) und soziale Funktion (HR: 0,57 (95 %-KI [0,41; 0,78]), $p = 0,0003$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Hinsichtlich der emotionalen Funktion konnte mit einer HR von 0,79 ein Vorteil für die Studienteilnehmerinnen und

Studienteilnehmer unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel festgestellt werden. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 43 bis Abbildung 48 dargestellt.

Die im Anhang ebenfalls dargestellten Analysen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse.

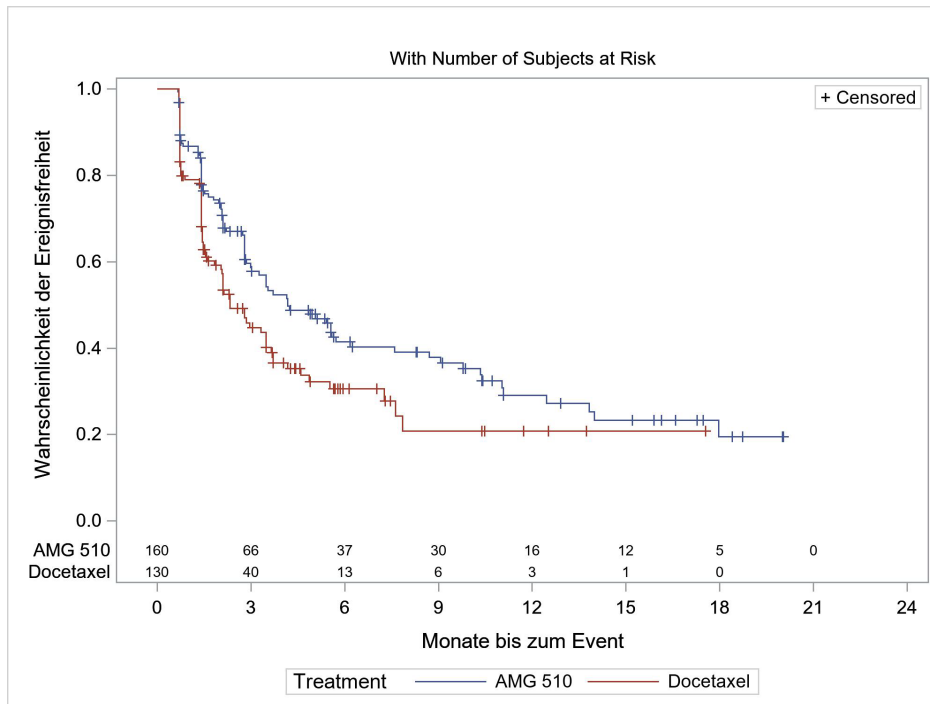


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

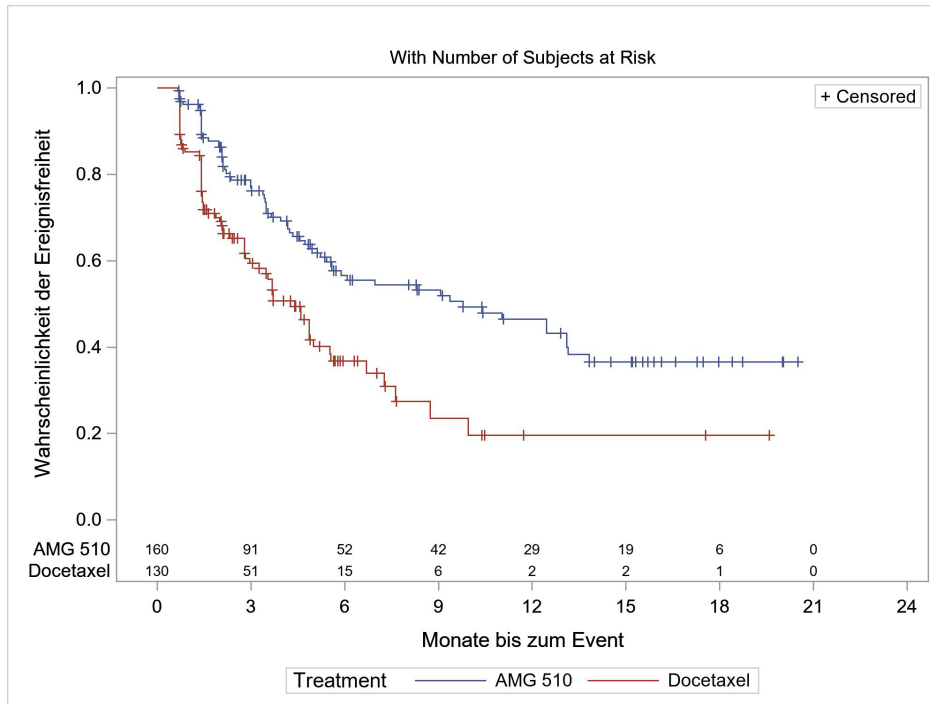


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

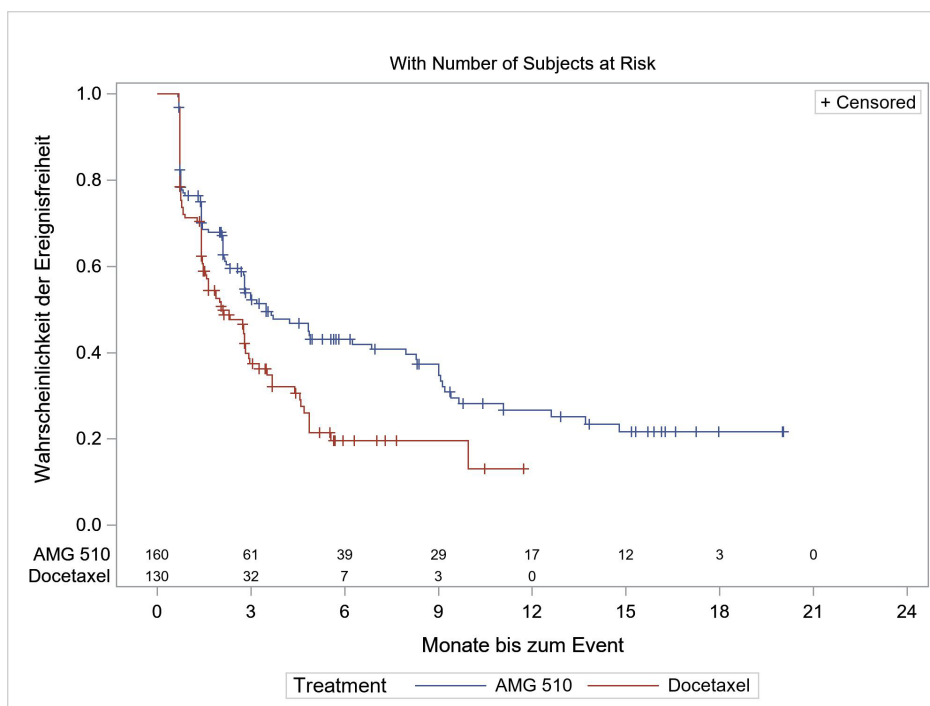


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

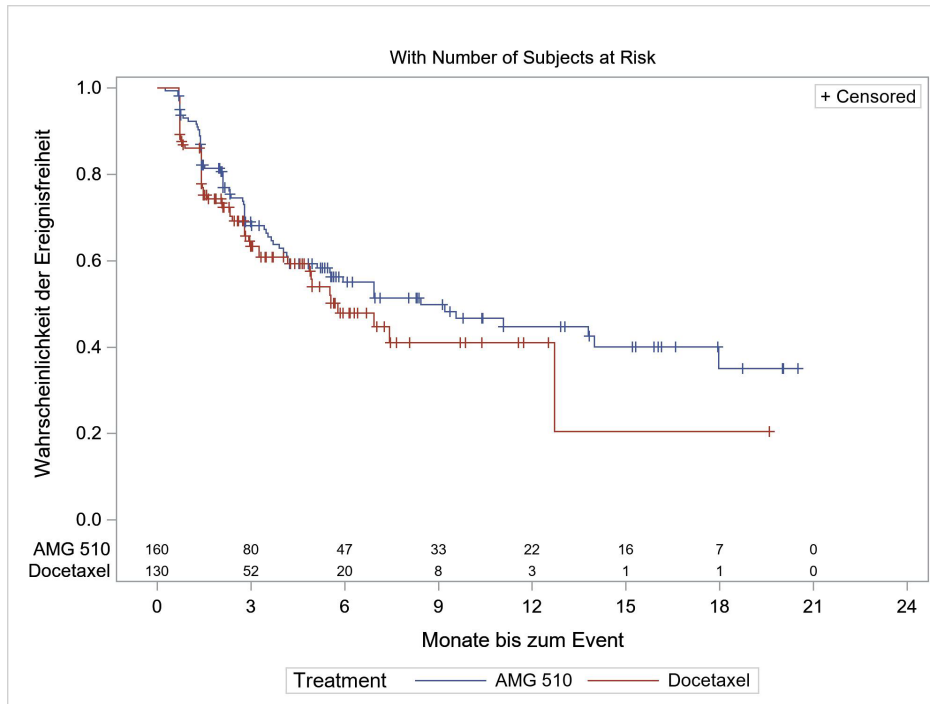


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

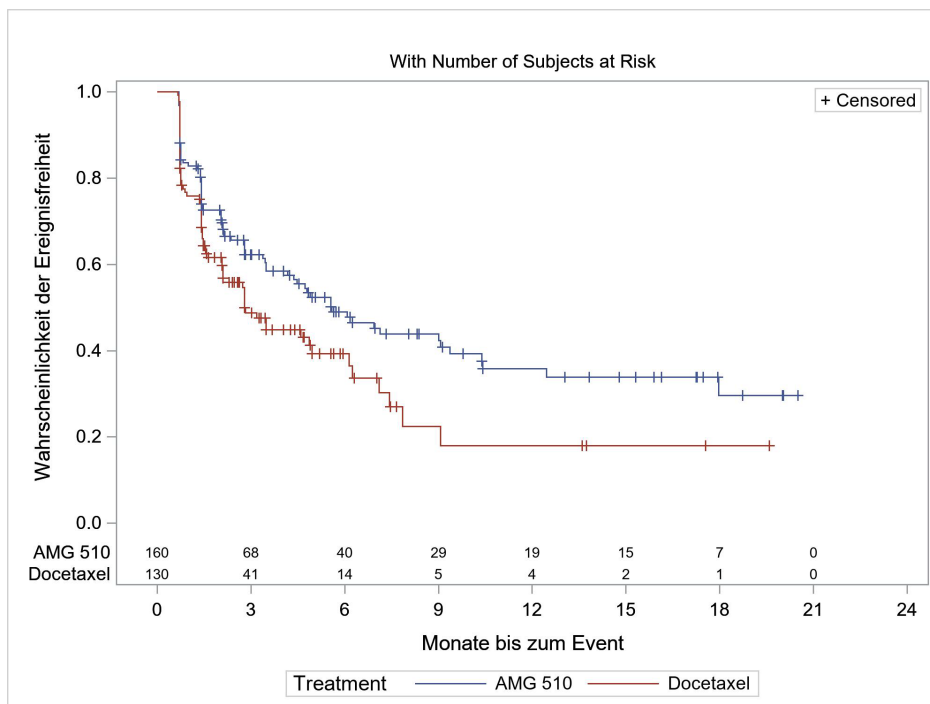


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

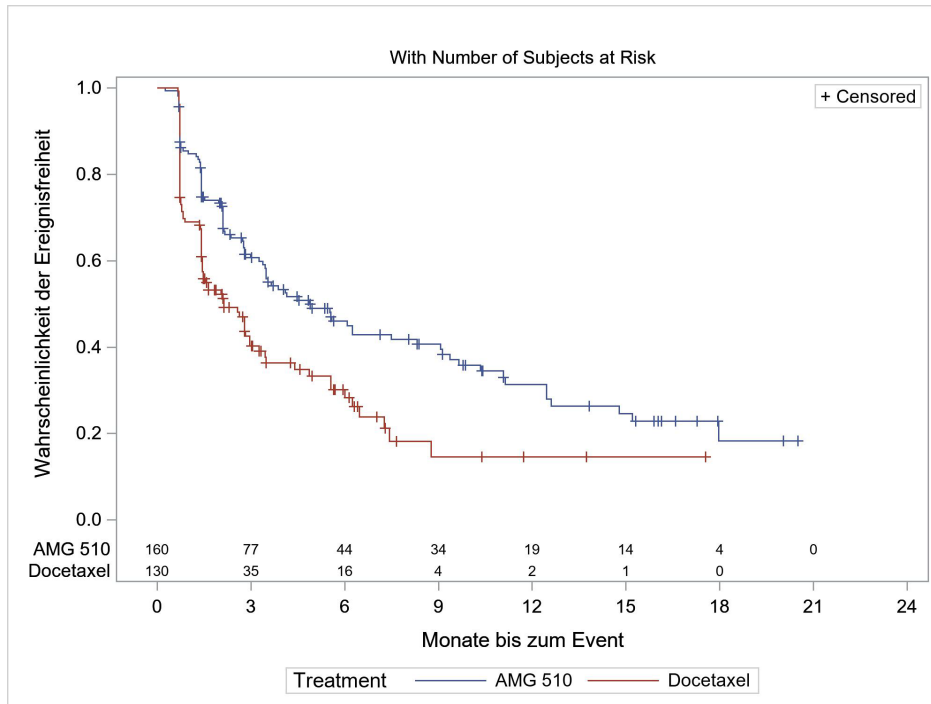


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
 Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus	159	61,8 (22,2)	-1,9 (1,6)	128	63,7 (18,8)	-10,0 (1,9)	8,1 [3,9; 12,2] p = 0,0002	0,5 [0,2; 0,7]
Körperliche Funktion	159	72,5 (22,7)	-2,3 (1,7)	128	74,1 (20,0)	-14,1 (2,0)	11,8 [7,2; 16,4] p < 0,0001	0,6 [0,4; 0,8]
Rollenfunktion	159	69,9 (29,6)	-3,4 (2,1)	128	70,1 (29,1)	-16,4 (2,6)	13,0 [7,6; 18,5] p < 0,0001	0,6 [0,3; 0,8]
Emotionale Funktion	159	75,3 (20,0)	1,1 (1,5)	128	74,9 (21,9)	-5,1 (1,8)	6,2 [2,3; 10,2] p = 0,0022	0,4 [0,1; 0,6]
Kognitive Funktion	159	83,5 (20,8)	-3,9 (1,6)	128	84,9 (19,0)	-9,0 (1,9)	5,1 [1,0; 9,2] p = 0,0151	0,3 [0,1; 0,5]
Soziale Funktion	159	76,1 (26,6)	0,4 (2,0)	128	77,9 (26,0)	-12,0 (2,4)	12,4 [7,0; 17,8] p < 0,0001	0,5 [0,3; 0,8]
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein). EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; StD: Standardabweichung; SE: Standardfehler. Quelle: [Amgen 2022y]								

In der Studie CodeBreak 200 zeigte sich anhand des MMRM-Modells für alle Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein statistisch signifikanter und überwiegend klinisch relevanter Unterschied für Sotorasib gegenüber Docetaxel.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT**4.3.1.3.1.7.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT**

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>UE wurden für alle Patientinnen und Patienten erfasst, die die mit Studieneinschluss erforderliche Einverständniserklärung unterschrieben haben. Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage (\pm sieben Tage) nach Einnahme der letzten Dosis oder der Visite zu Studienende, je nachdem was früher eintrat, auftraten.</p> <p>UE wurden innerhalb der Studie CodeBreak 200 gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI-CTCAE Kriterien Version 5.0 vorgenommen.</p> <p>Folgende Analysen zu UEs werden im vorliegenden Dossier für die Studie CodeBreak 200 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE, einschließlich deskriptiver Inzidenzdarstellung nach Schweregrad • Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Gesamtrate SUE • Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse • Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse • Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) • Gesamtrate AESI • Gesamtrate schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) • Gesamtrate SAESI <p>UE von besonderem Interesse sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebertoxizität (Standardised MedDRA Query [SMQ]: Lebererkrankungen [„Broad“-Definition]) • Nierentoxizität (SMQ: akutes Nierenversagen; chronische Nierenerkrankung [jeweils „Broad“-Definition]) • Pneumonie (SMQ: interstitielle Lungenerkrankung [„Broad“-Definition])

<p>Progressionsereignisse sind definiert als jegliche PT, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes kein Ereignis aufweisen, werden frühestens zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung, Lost-to-follow-up, Behandlungsende + 30 Tage, dem Datum des Datenschnittes oder dem Todesdatum zensiert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage (± sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis erhoben.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt UE wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode auf Basis des SAS ausgewertet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für den Endpunkt UE wurden folgende Sensitivitätsanalysen geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (inkl. Differenzierung nach Schweregrad) ohne Progressionsereignisse
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAESI: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig / hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung der UE fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Kodierung der UE erfolgt mittels MedDRA Version 24.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Durch die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen. Bei den UE und AESI jeglichen Schweregrads ist die Möglichkeit einer erhöhten Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung hingegen nicht auszuschließen.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des SAS auf Basis des „as treated“-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, mit niedrig sowie für UE jeglichen Schweregrades mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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

Gesamtraten an UE

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^{c, d}
UE	169	166 (98,2)	0,72 [0,49; 0,82]	151	148 (98,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,540 [0,428; 0,682]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	169	121 (71,6)	3,02 [2,10; 3,94]	151	91 (60,3)	2,96 [1,38; 4,14]	0,846 [0,642; 1,116]	0,24
SUE	169	91 (53,8)	8,84 [5,42; 12,45]	151	67 (44,4)	7,10 [3,45 n. e.]	0,814 [0,589; 1,124]	0,22
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	169	28 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	24 (15,9)	n. e. [13,40; n. e.]	0,790 [0,451; 1,386]	0,40

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.

d: Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2022z, Amgen 2022aa, Amgen 2022ab, Amgen 2022ac]

In der Studie CodeBreak 200 wiesen in beiden Behandlungsarmen insgesamt 98,2 % (Sotorasib) bzw. 98,0 % (Docetaxel) der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 4-60). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UEs war in der Sotorasib-Behandlungsgruppe mit 0,7 Monaten (95 %-KI [0,49; 0,82]) länger als in der Docetaxel-Behandlungsgruppe, in der die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UEs 0,2 Monate (95 %-KI [0,13; 0,20]) betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

zeigte ein um 46,0 % statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten eines UEs unter Behandlung mit Sotorasib gegenüber Docetaxel (HR: 0,540 (95 %-KI [0,428; 0,682]); $p < 0,001$; siehe Abbildung 49).

Im Sotorasib-Behandlungsarm traten schwere UEs (71,5 %) und SUEs (53,8 %) häufiger als im Docetaxel-Behandlungsarm auf (60,3 % schwere UEs und 44,4 % SUEs; siehe Tabelle 4-60). Unter Berücksichtigung der zeitlichen Adjustierung zeigte sich für die schweren UEs (HR: 0,846 (95 %-KI [0,642; 1,116]), $p = 0,24$; siehe Abbildung 50) und SUEs (HR: 0,814 (95 %-KI [0,589; 1,124]), $p = 0,22$; siehe Abbildung 51) jeweils ein positiver Trend für ein geringeres Risiko unter Sotorasib.

In beiden Behandlungsgruppen brach ungefähr ein vergleichbarer Anteil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer (16,6 % im Sotorasib-Arm und 15,9 % in der Docetaxel-Gruppe; siehe Tabelle 4-60) die Studienmedikation aufgrund eines UEs ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 0,790 (95 %-KI [0,451; 1,386]), $p = 0,40$; siehe Abbildung 52).

Eine deskriptive Darstellung der Inzidenzen nach Schweregrad findet sich in Tabelle 4-61.

Tabelle 4-61: Inzidenzdarstellung zu den UE nach Schweregrad – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Schweregrad	Sotorasib		Docetaxel	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Grad 1	169	14 (8,3)	151	12 (7,9)
Grad 2	169	31 (18,3)	151	45 (29,8)
Grad 3	169	73 (43,2)	151	56 (37,1)
Grad 4	169	11 (6,5)	151	17 (11,3)
Grad 5	169	37 (21,9)	151	18 (11,9)
Grad ≥ 2	169	152 (89,9)	151	136 (90,1)
Grad ≥ 3	169	121 (71,6)	151	91 (60,3)
Grad ≥ 4	169	48 (28,4)	151	35 (23,2)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.
Quelle: [Amgen 2022d]

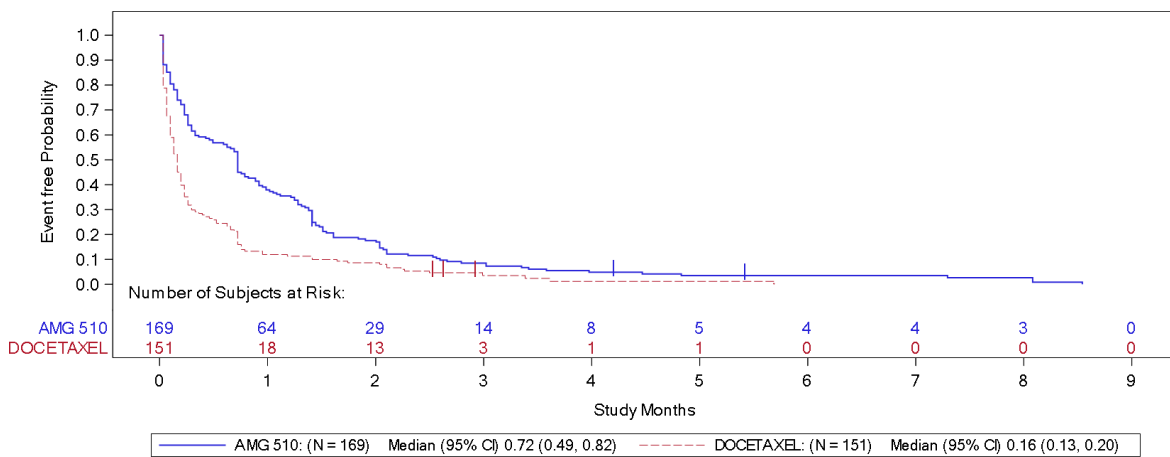


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für UE in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ad]

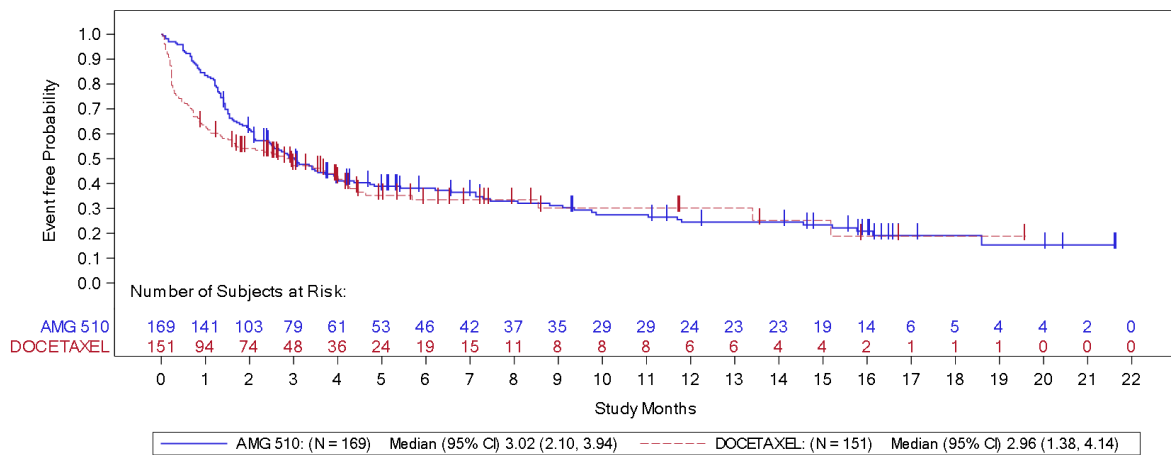


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ae]

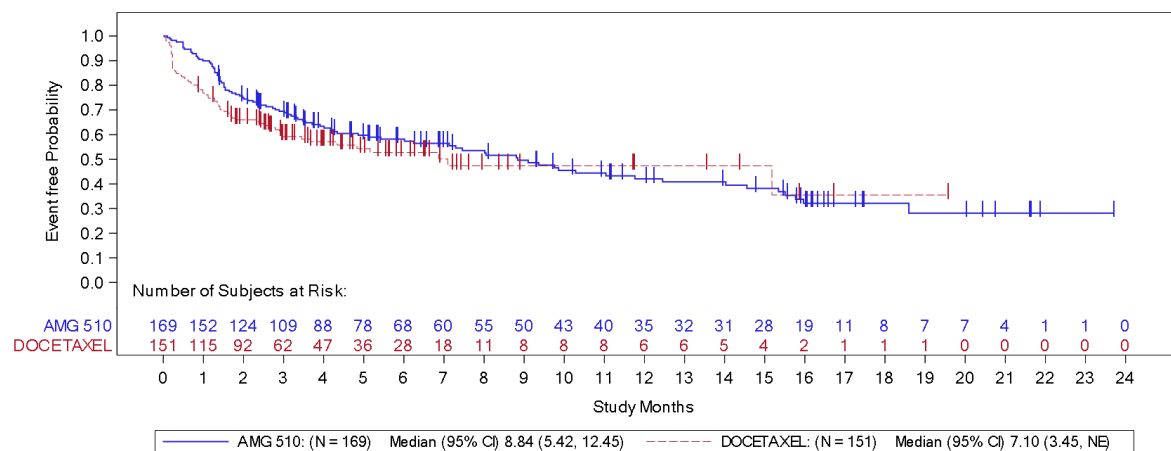


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022af]

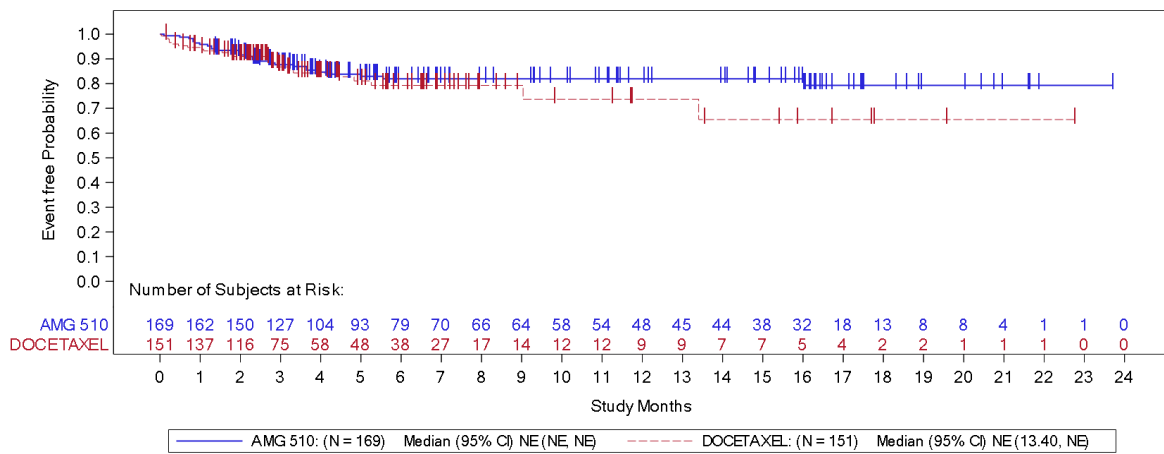


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ag]

Gesamtraten an UE – ohne Progressionsereignisse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
UE	169	165 (97,6)	0,72 [0,49; 0,82]	151	148 (98,0)	0,16 [0,13; 0,20]	0,533 [0,422; 0,673]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	169	114 (67,5)	3,35 [2,53; 4,73]	151	90 (59,6)	2,96 [1,38; 4,14]	0,803 [0,606; 1,062]	0,13
SUE	169	82 (48,5)	9,86 [7,29; 15,34]	151	66 (43,7)	7,10 [3,68; n. e.]	0,727 [0,522; 1,012]	0,061

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.

b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: [Amgen 2022ah, Amgen 2022ai, Amgen 2022aj]

Die Auswertung der UEs ohne Einbezug von Ereignissen, welche einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können, bestätigten das Ergebnis der Primäranalyse (HR: 0,533 (95 %-KI [0,422; 0,673]); $p < 0,001$; siehe Tabelle 4-62 und Abbildung 53).

Hinsichtlich der Auswertung der schweren UEs und SUEs ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen, zeigte sich eine längere mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UEs (3,4 Monate) bzw. SUEs (9,9 Monate) unter Sotorasib verglichen mit Docetaxel (schwere UEs: 3,0 Monate bzw. SUEs: 7,1 Monate; siehe Tabelle 4-62). Obwohl der Vorteil im Behandlungsunterschied weder für schwere UEs (HR: 0,803 (95 %-KI [0,606; 1,062]), $p = 0,13$; Abbildung 54) noch für SUEs (HR: 0,727 (95 %-KI [0,522; 1,012]), $p = 0,061$; Abbildung 55) statistisch signifikant war, zeigte sich ein deutlicher Trend zugunsten der Verträglichkeit der Behandlung mit Sotorasib.

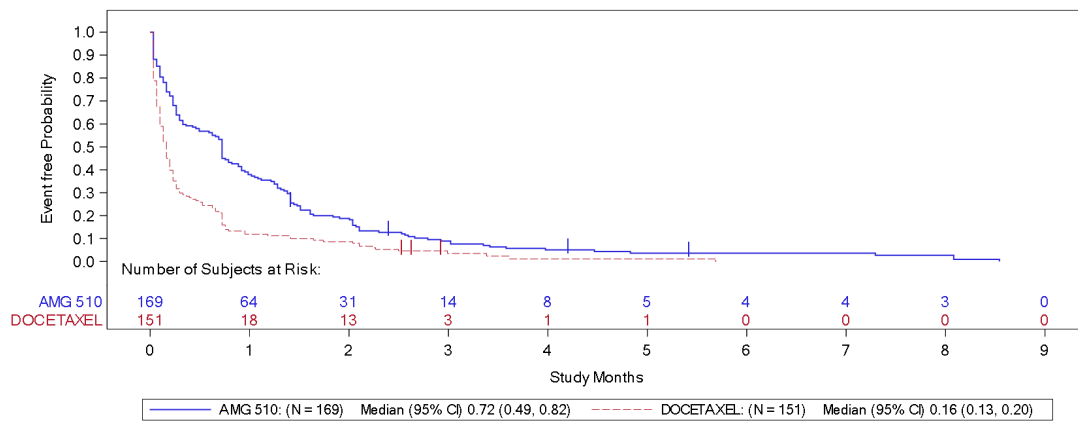


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für UE – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2022ak]

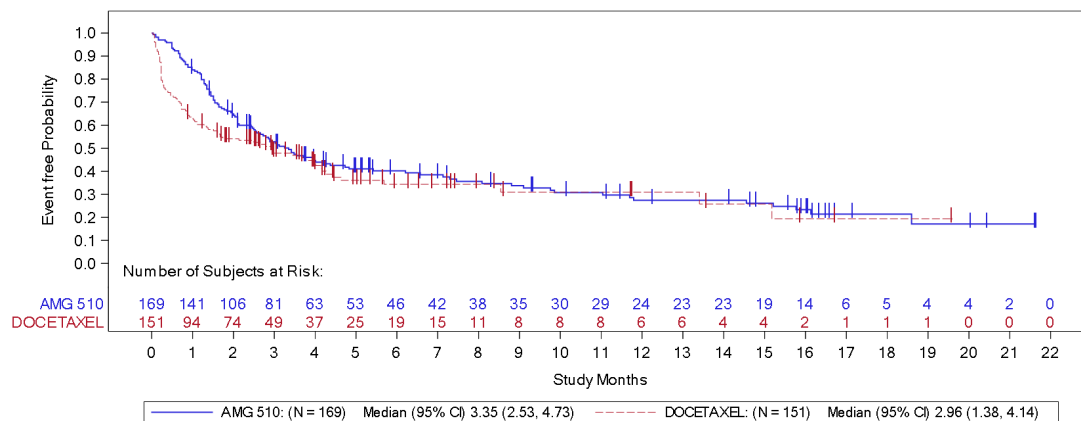


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2022al]

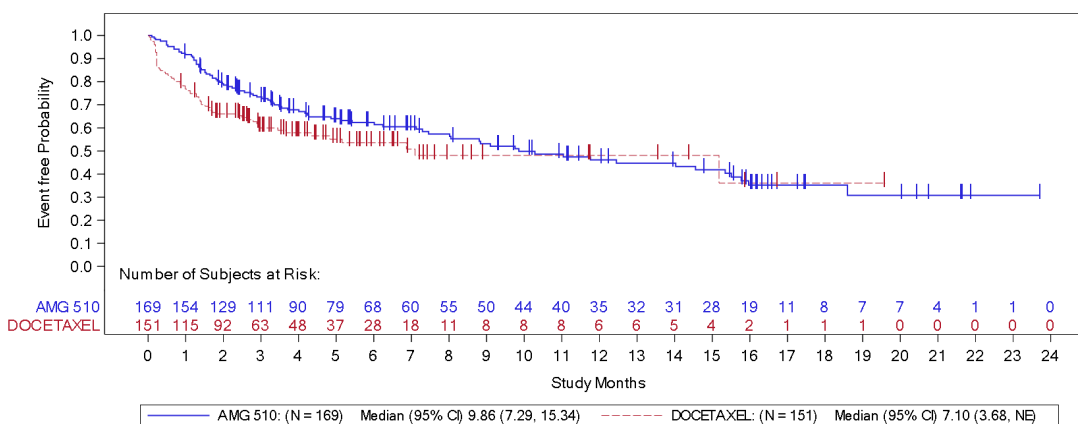


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – ohne Progressionsereignisse (Sensitivitätsanalyse) in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2022am]

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „AESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Lebertoxizität								
Gesamtrate	169	46 (27,2)	n. e. [18,40; n. e.]	151	14 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,721 [1,483; 4,994]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	169	33 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	2 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,918 [3,297; 58,761]	< 0,001
SUE	169	10 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b.
Nierentoxizität								
Gesamtrate	169	31 (18,3)	n. e. [18,40; n. e.]	151	18 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,188 [0,674; 2,096]	0,56
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	169	3 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,629 [0,139; 2,850]	0,58
SUE	169	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,433 [0,138; 14,916]	0,77
Pneumonie								
Gesamtrate	169	4 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,696 [0,174; 2,789]	0,61
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	169	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,314 [0,063; 1,552]	0,17
SUE	169	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,274 [0,029; 2,639]	0,23
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.								
AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.								
Quelle: [Amgen 2022an, Amgen 2022ao, Amgen 2022ap]								

Von den im SAP a priori definierten AESIs, welche mit Fokus auf die Intervention Sotorasib ausgewählt wurden, konnte ausschließlich für das AESI Lebertoxizität ein signifikant höheres Auftreten unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei der Gesamtrate (HR: 2,721 (95 %-KI [1,483; 4,994]); $p < 0,001$; siehe Abbildung 56) und den schweren UEs (HR: 13,918 (95 %-KI [3,297; 58,761]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 57) beobachtet werden (siehe Tabelle 4-63). Für die SUEs einer Lebertoxizität war kein Unterschied zwischen Sotorasib und Docetaxel berechenbar.

Basierend auf dem FACT-G GP5 wurden die beobachteten Unterschiede sowie alle Nebenwirkungen von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern unter Sotorasib als nicht beeinträchtigend wahrgenommen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3).

In Bezug auf die AESI einer Nierentoxizität und Pneumonie zeigten sich weder für die Gesamtraten noch bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-63). Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 59 bis Abbildung 64).

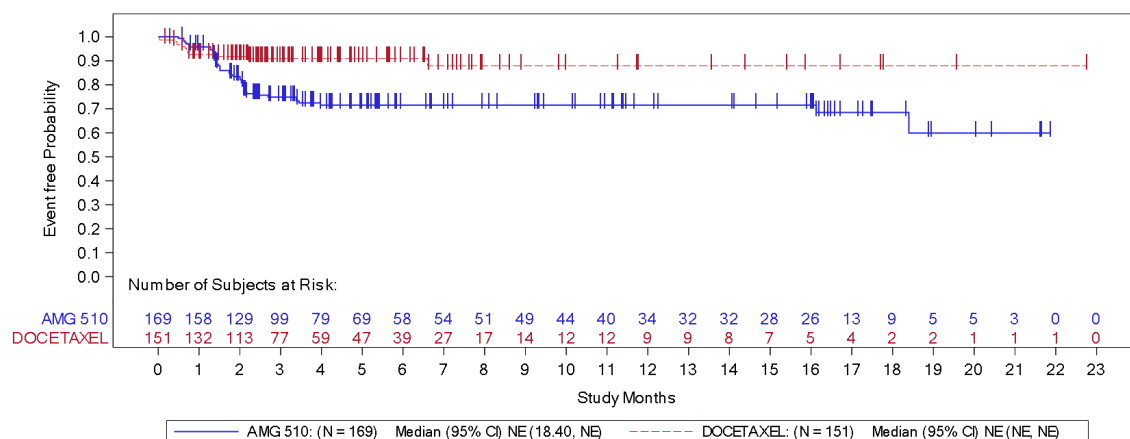


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022aq]

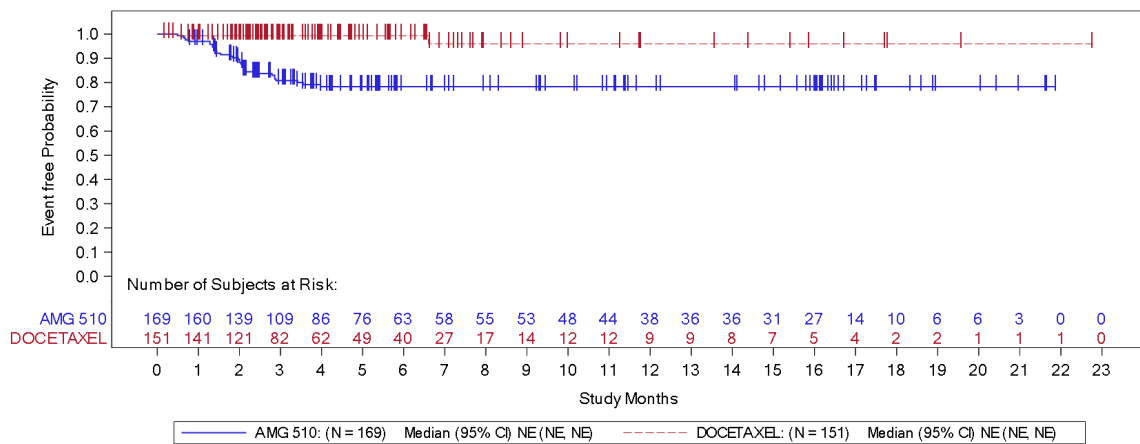


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ar]

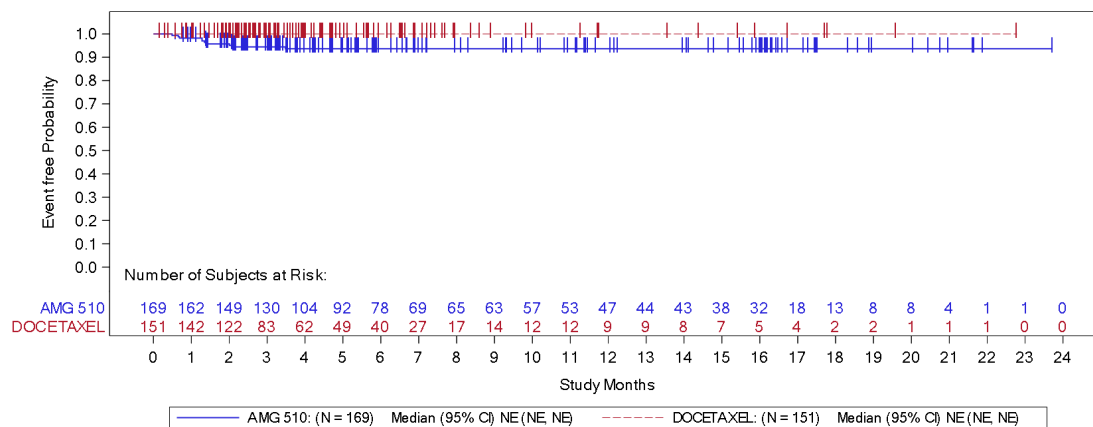


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Lebertoxizität (SUE) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022as]

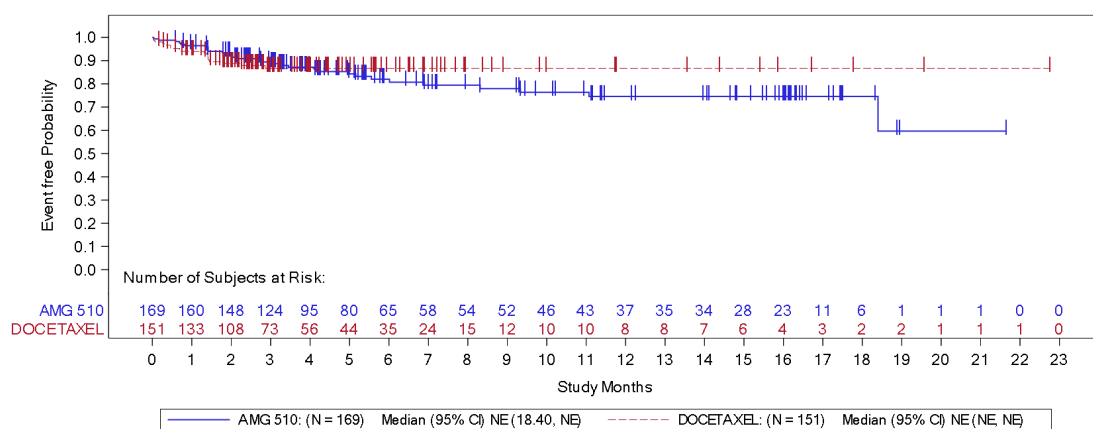


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022at]

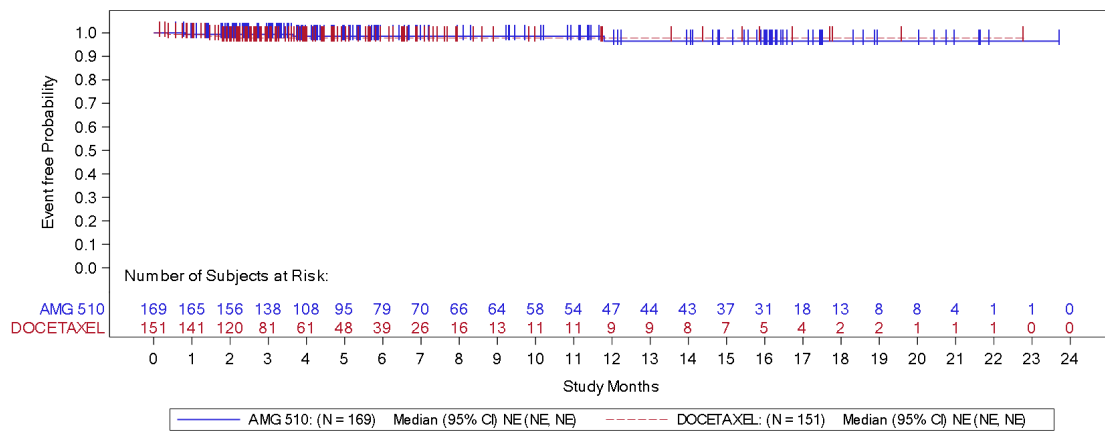


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022au]

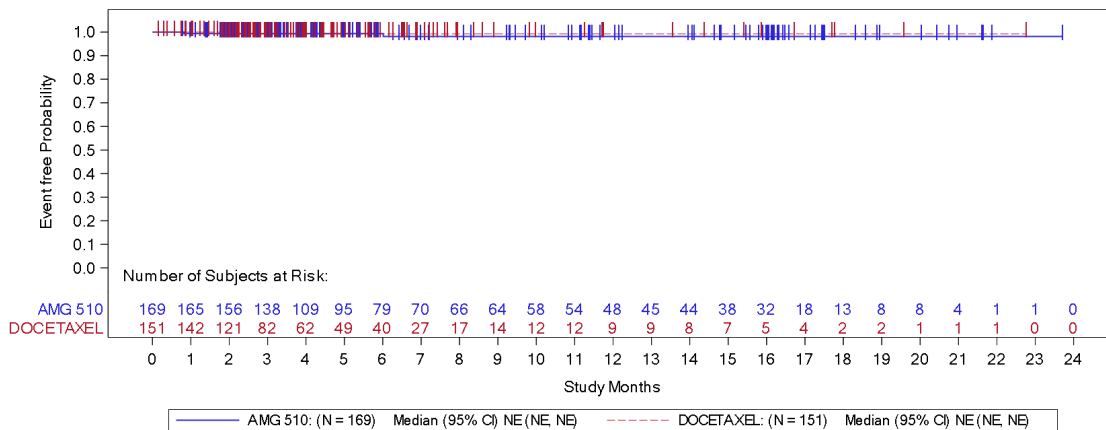


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Nierentoxizität (SUE) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022av]

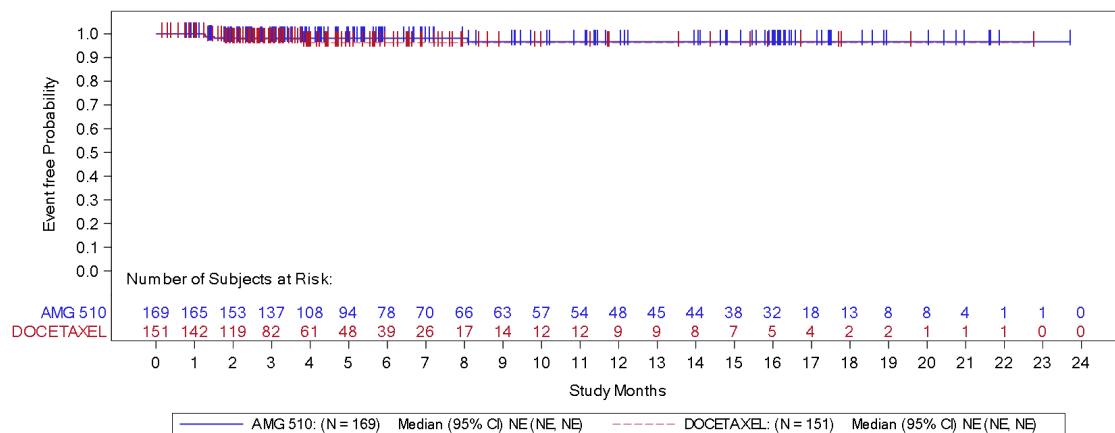


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (Gesamtrate) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022aw]

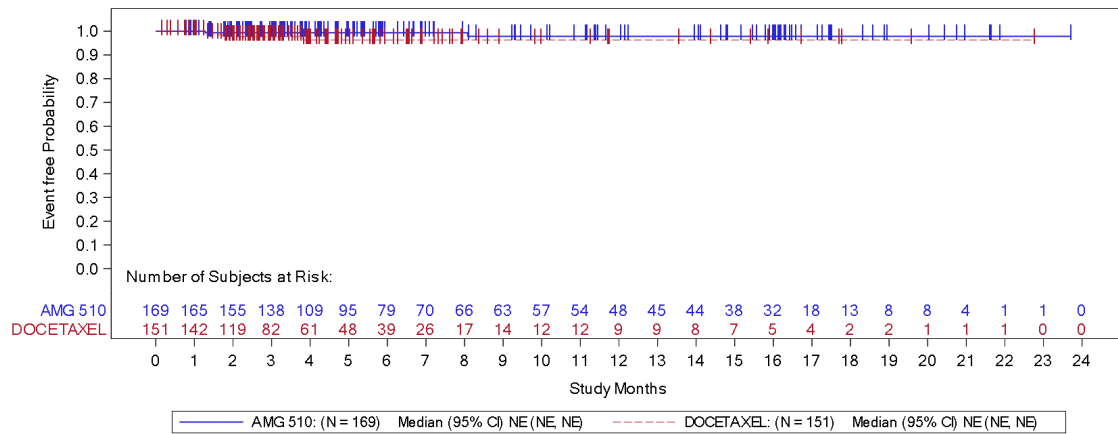


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ax]

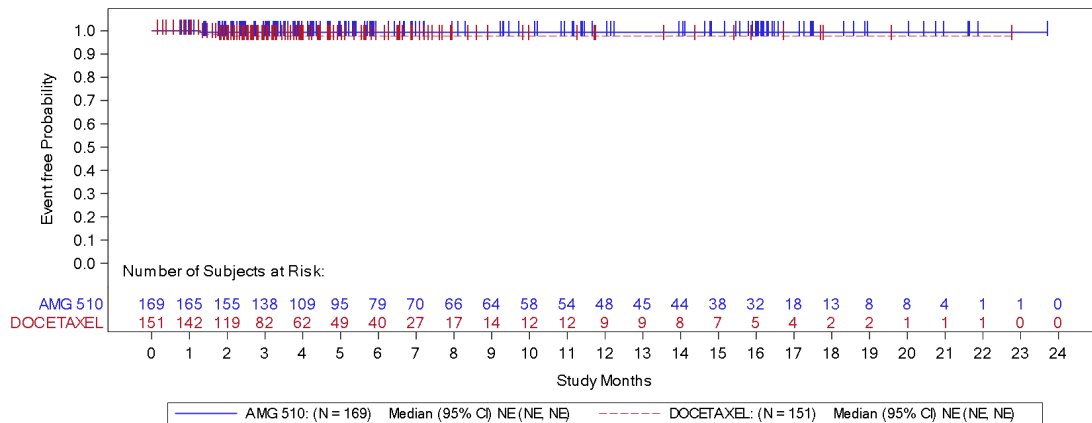


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für AESI – Pneumonie (SUE) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2022ay]

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	169	36 (21,3)	n. e. [18,40; n. e.]	151	49 (32,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,482 [0,313; 0,741]	< 0,001
Anämie (PT)	169	29 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	35 (23,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,552 [0,338; 0,903]	0,019
Neutropenie (PT)	169	3 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	15 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,152 [0,045; 0,515]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes								
Obstipation (PT)	169	22 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	29 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,537 [0,311; 0,928]	0,028
Stomatitis (PT)	169	3 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	19 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,125 [0,038; 0,411]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamt (SOC)	169	76 (45,0)	8,77 [6,51; 16,03]	151	98 (64,9)	1,48 [0,72; 2,33]	0,347 [0,252; 0,476]	< 0,001
Asthenie (PT)	169	17 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	21 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,527 [0,285; 0,975]	0,052
Brustschmerz (PT)	169	15 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	2 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,295 [0,909; 20,302]	0,038
Fatigue (PT)	169	27 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	45 (29,8)	21,16 [n. e.; n. e.]	0,394 [0,247; 0,629]	< 0,001
Unwohlsein (PT)	169	4 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	10 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,304 [0,099; 0,930]	0,034
Schleimhautentzündung (PT)	169	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	11 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,069 [0,010; 0,490]	< 0,001
Peripheres Ödem (PT)	169	5 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	19 (12,6)	n. e. [16,53; n. e.]	0,143 [0,051; 0,404]	< 0,001
Fieber (PT)	169	11 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	20 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,320 [0,153; 0,665]	0,002
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamt (SOC)	169	21 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,590 [1,671; 18,702]	0,002

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

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt (SOC)	169	52 (30,8)	15,44 [11,40; n. e.]	151	58 (38,4)	6,28 [4,21; 10,41]	0,439 [0,297; 0,650]	< 0,001
Pneumonie (PT)	169	5 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	14 (9,3)	18,37 [9,23; n. e.]	0,185 [0,059; 0,581]	< 0,001
Untersuchungen								
Erhöhte ALT (PT)	169	18 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,881 [1,986; 111,486]	< 0,001
Erhöhte AST (PT)	169	18 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,609 [1,953; 109,274]	< 0,001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	169	13 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	3 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,326 [0,958; 11,545]	0,048
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Myalgie (PT)	169	9 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	15 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,419 [0,190; 0,923]	0,037
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamt (SOC)	169	47 (27,8)	n. e. [17,97; n. e.]	151	57 (37,7)	7,59 [3,52; n. e.]	0,490 [0,330; 0,729]	< 0,001
Dysgeusie (PT)	169	4 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	14 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,226 [0,077; 0,661]	0,004
Periphere Neuropathie (PT)	169	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	16 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,034 [0,004; 0,286]	< 0,001
Erkrankungen der Niere und Harnwege								
Gesamt (SOC)	169	24 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	6 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,612 [1,077; 6,332]	0,030
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamt (SOC)	169	71 (42,0)	11,01 [7,43; n. e.]	151	65 (43,0)	6,28 [2,79; n. e.]	0,692 [0,491; 0,976]	0,037
Husten (PT)	169	22 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	25 (16,6)	n. e. [7,66; n. e.]	0,478 [0,260; 0,876]	0,013
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamt (SOC)	169	41 (24,3)	n. e. [16,56; n. e.]	151	57 (37,7)	5,68 [3,61; n. e.]	0,406 [0,269; 0,612]	< 0,001
Alopezie (PT)	169	3 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	35 (23,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,064 [0,020; 0,209]	< 0,001

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
In der Tabelle werden nur die UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT findet sich in Anhang 4-G.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.								
Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]								

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UEs auf Basis der SOC und PT, konnten zwischen den Behandlungsarmen bei acht SOC und bei 20 PTs statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden (siehe Tabelle 4-64). Sechs dieser SOC und 16 der PTs zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Hierbei traten im Sotorasib-Arm signifikant weniger Ereignisse aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,482 (95 %-KI [0,313; 0,741]), $p < 0,001$), einschließlich der PTs Anämie (HR: 0,552 (95 %-KI [0,338; 0,903]), $p = 0,019$) und Neutropenie (HR: 0,152 (95 %-KI [0,045; 0,515]), $p < 0,001$), auf. Zudem traten im Sotorasib-Arm Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC; HR: 0,439 (95 %-KI [0,297; 0,650]), $p < 0,001$) sowie der zugehörige PT Pneumonie (HR: 0,185 (95 %-KI [0,059; 0,581]), $p < 0,001$) seltener auf als im Docetaxel-Arm. Ebenfalls konnten unter einer Therapie mit Sotorasib signifikant weniger Patientinnen und Patienten mit der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR: 0,490 (95 %-KI [0,330; 0,729]), $p < 0,001$) und den zugehörigen PTs Dysgeusie (HR: 0,226 (95 %-KI [0,077; 0,661]), $p = 0,004$) und periphere Neuropathie (HR: 0,034 (95 %-KI [0,004; 0,286]), $p < 0,001$) beobachtet werden. Auch Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC; HR: 0,692 (95 %-KI [0,491; 0,976]), $p = 0,037$) mit dem PT Husten (HR: 0,478 (95 %-KI [0,260; 0,876]), $p = 0,013$) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC; HR: 0,406 (95 %-KI [0,269; 0,612]), $p < 0,001$) mit dem PT Alopezie (HR: 0,064 (95 %-KI [0,020; 0,209]), $p < 0,001$) traten bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Sotorasib-Arm seltener als im Docetaxel-Arm auf. Des Weiteren konnten signifikant weniger Ereignisse hinsichtlich der PTs Obstipation (HR: 0,537 (95 %-KI [0,311; 0,928]), $p = 0,028$) und Stomatitis (HR: 0,125 (95 %-KI [0,038; 0,411]), $p < 0,001$) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie das PT Myalgie

(HR: 0,419 (95 %-KI [0,190; 0,923]), $p = 0,037$) aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen beobachtet werden.

Sechs der sieben PTs aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel (u. a. Gesamtrate: HR: 0,347 (95 %-KI [0,252; 0,476]), $p < 0,001$; Fatigue: HR: 0,394 (95 %-KI [0,247; 0,629]), $p < 0,001$), während der PT Brustschmerz signifikant häufiger im Sotorasib-Behandlungsarm auftrat (HR: 4,295 (95 %-KI [0,909; 20,302]), $p = 0,038$). Leber- und Gallenerkrankungen (SOC; HR: 5,590 (95 %-KI [1,671; 18,702]), $p = 0,002$) und Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC; HR: 2,612 (95 %-KI [1,077; 6,332]), $p = 0,030$) sowie die PTs erhöhte ALT (HR: 14,881 (95 %-KI [1,986; 111,486]), $p < 0,001$), erhöhte AST (HR: 14,609 (95 %-KI [1,953; 109,274]), $p < 0,001$), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR: 3,326 (95 %-KI [0,958; 11,545]), $p = 0,048$) traten ebenfalls häufiger unter Sotorasib als Docetaxel auf. Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 65 bis Abbildung 92).

Die unter Sotorasib signifikant häufiger aufgetretenen UE nach SOC und PT werden allerdings von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern als nicht relevant erachtet. Das UE Brustschmerz stellt anhand der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer keine Beeinträchtigung dar (EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust: HR: 0,80 (95 %-KI [0,54; 1,18]), $p = 0,2592$). Bei den erhöhten Leberwerten ALT, AST und alkalische Phosphatase im Blut handelt es sich um reine Laborwerte, welche anhand des FACT-G GP5 ebenfalls als nicht belastend von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern wahrgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3).

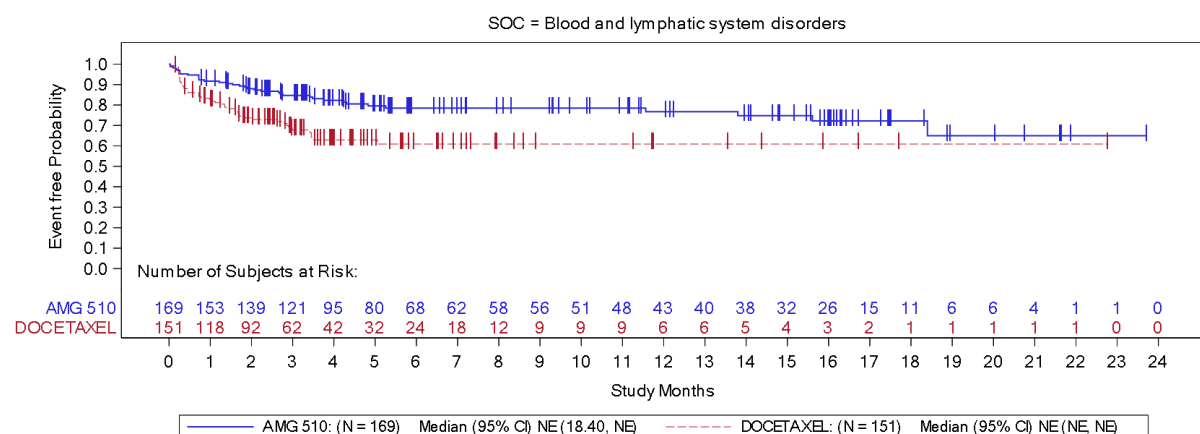


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

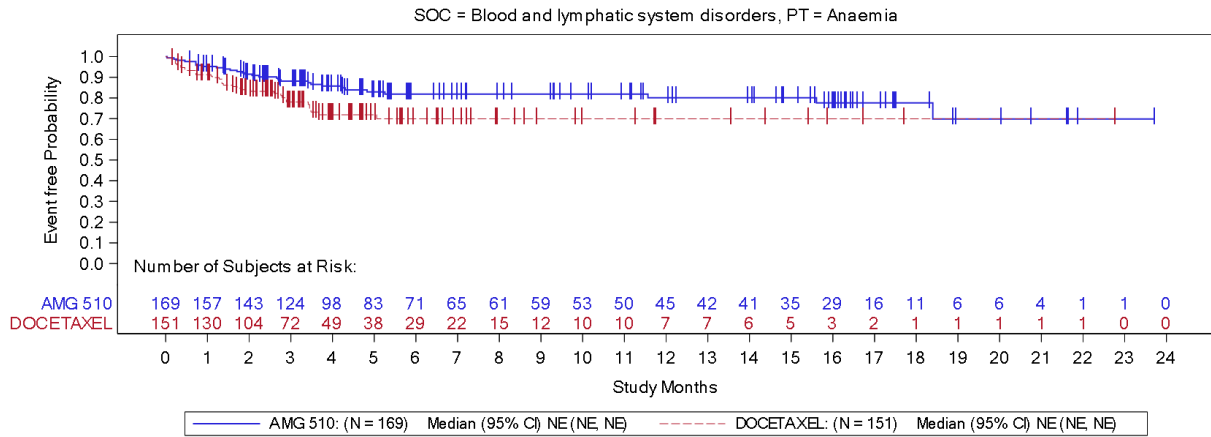


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Anämie in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

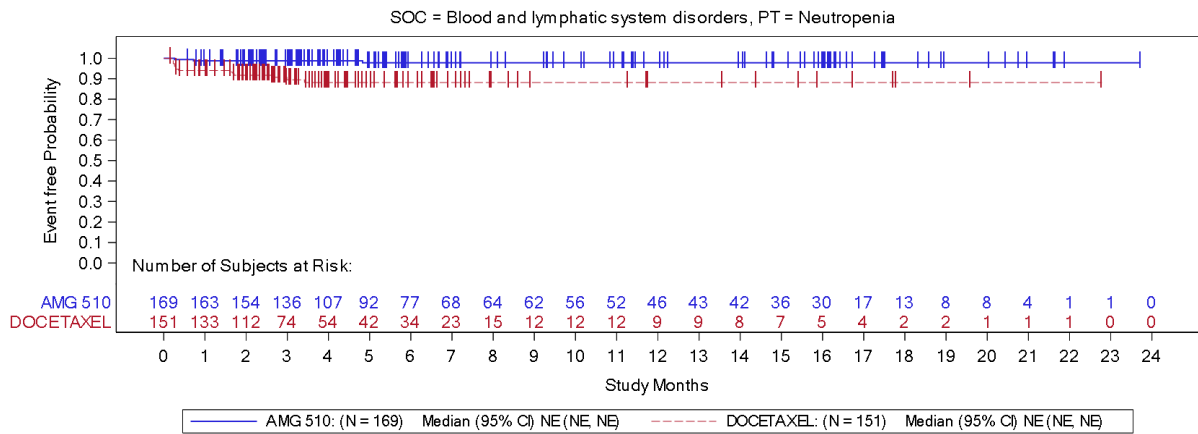


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutropenie in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023d]

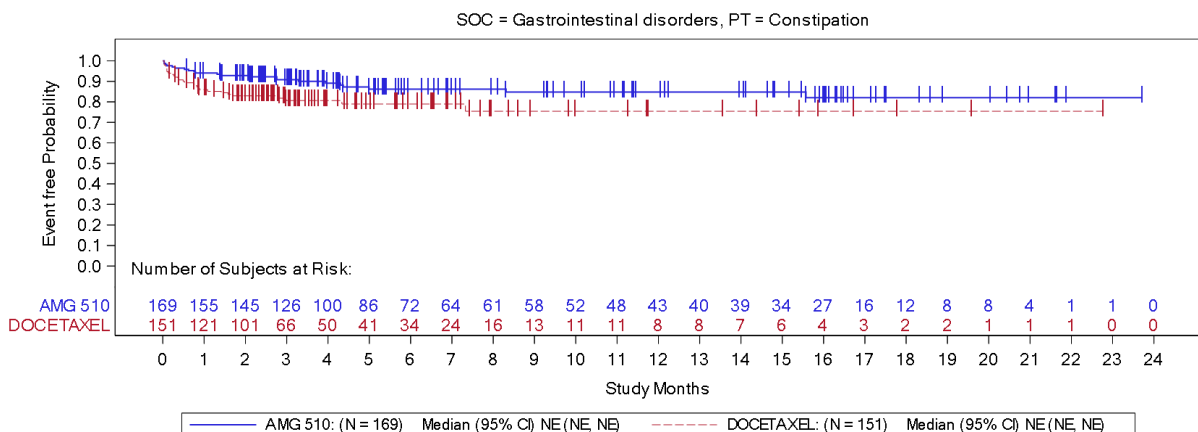


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Obstipation in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

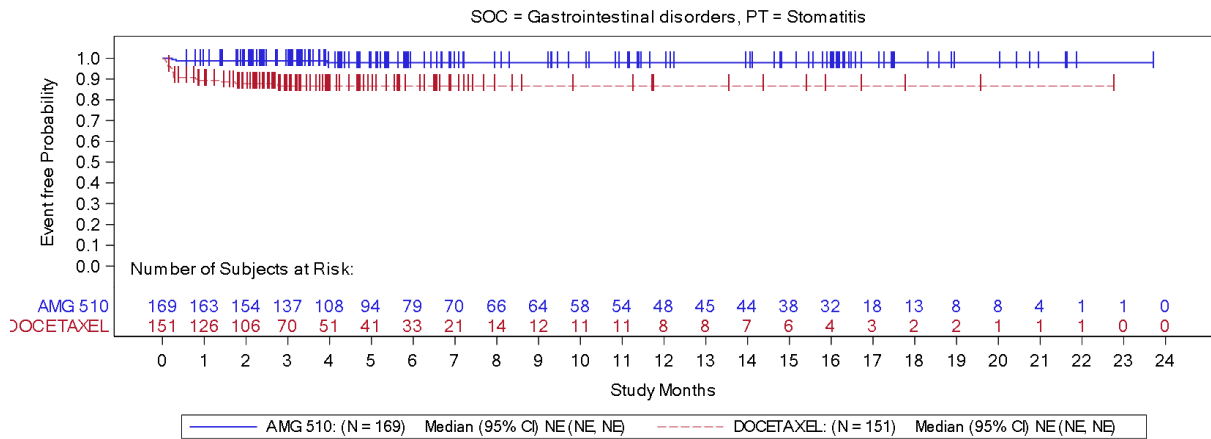


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Stomatitis in der Studie CodeBreak 200
 Quelle: [Amgen 2023c]

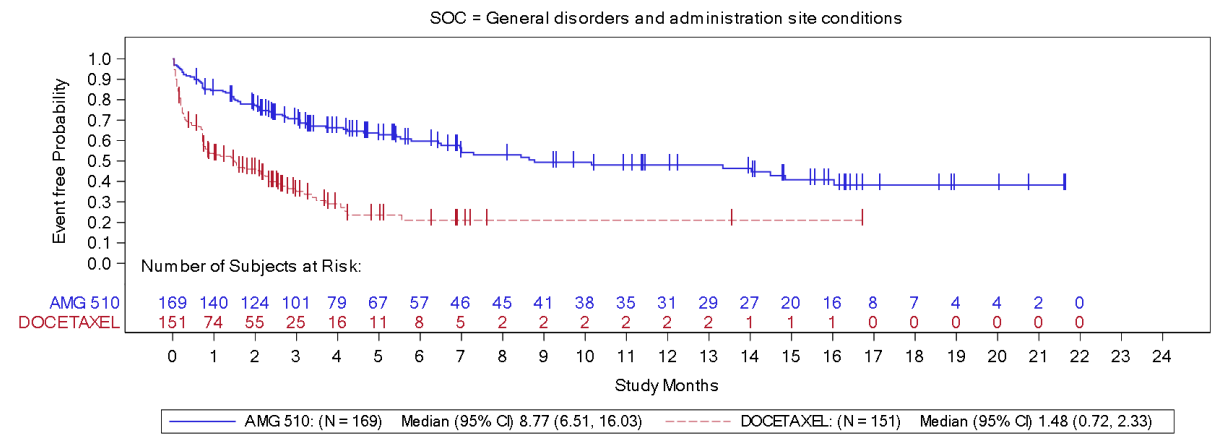


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Studie CodeBreak 200
 Quelle: [Amgen 2023c]

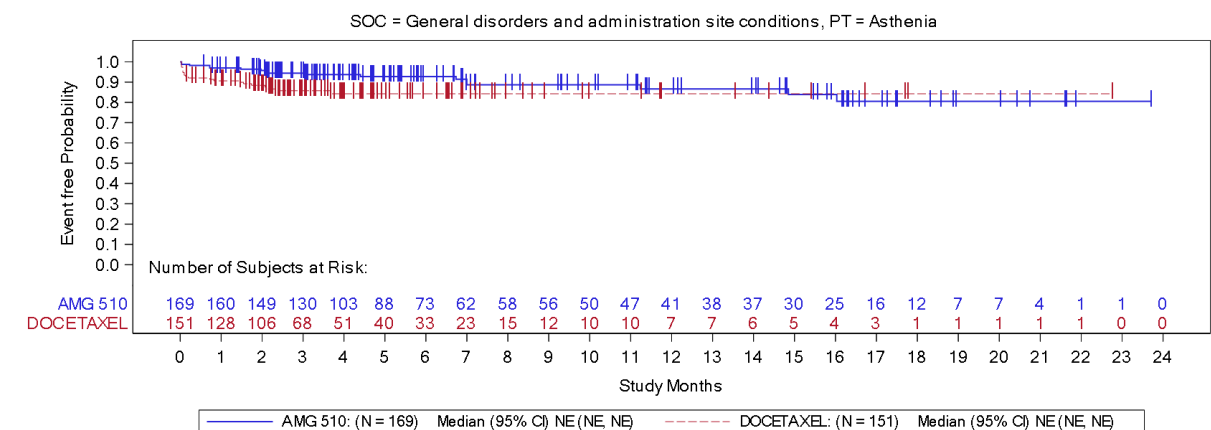


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Asthenie in der Studie CodeBreak 200
 Quelle: [Amgen 2023c]

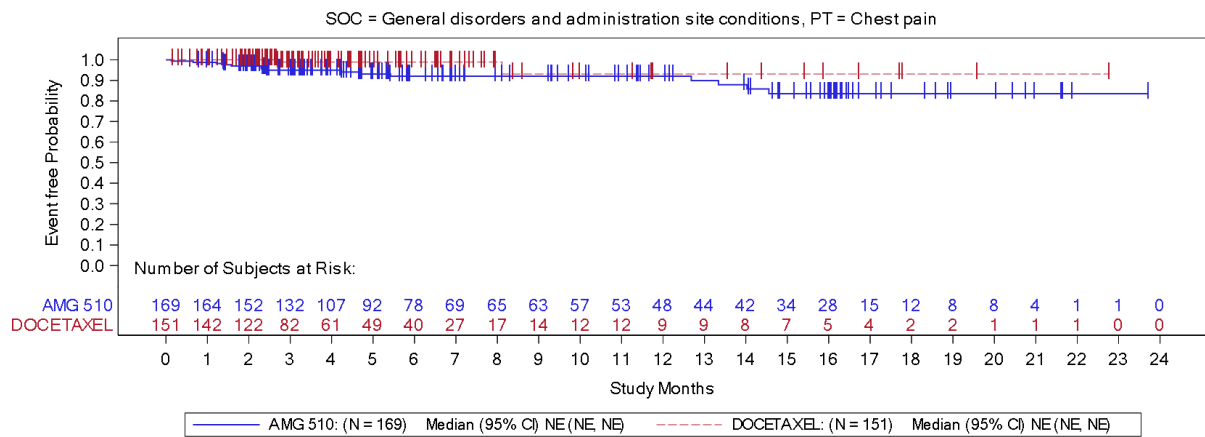


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Brustschmerz in der Studie

CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023d]

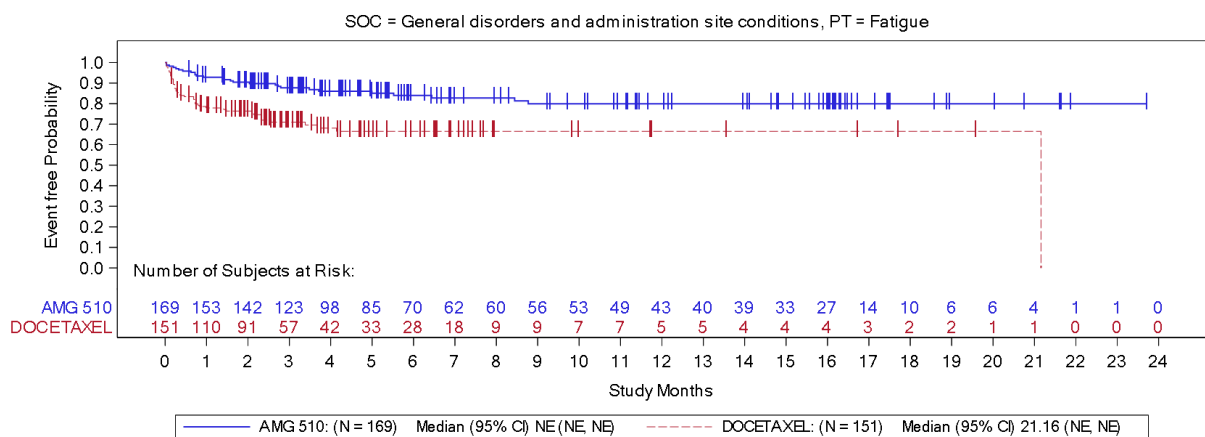


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fatigue in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

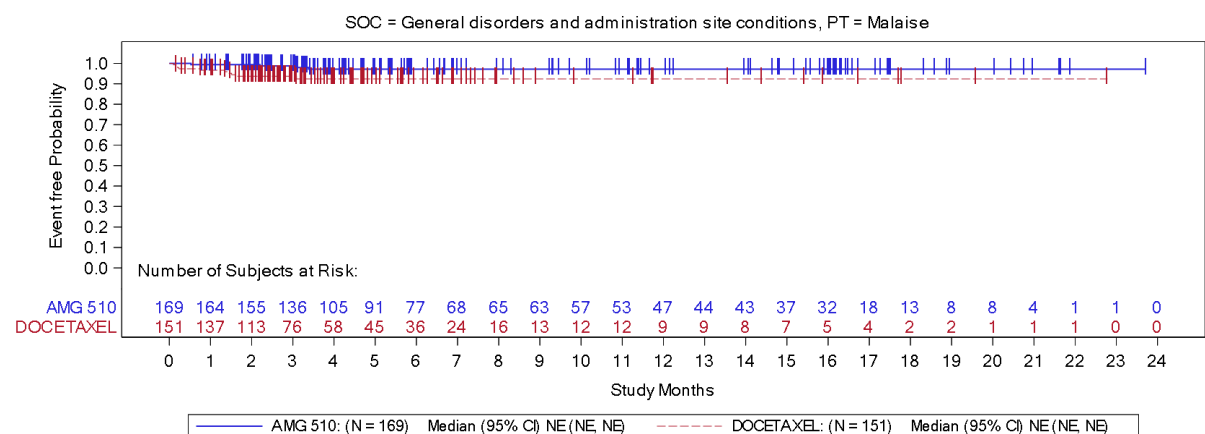


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Unwohlsein in der Studie

CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023d]

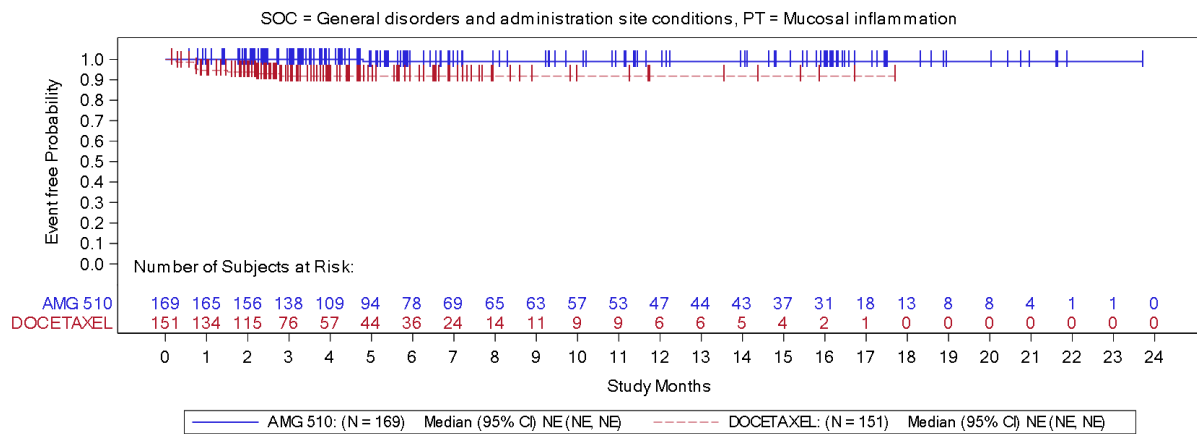


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Schleimhautentzündung in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023d]

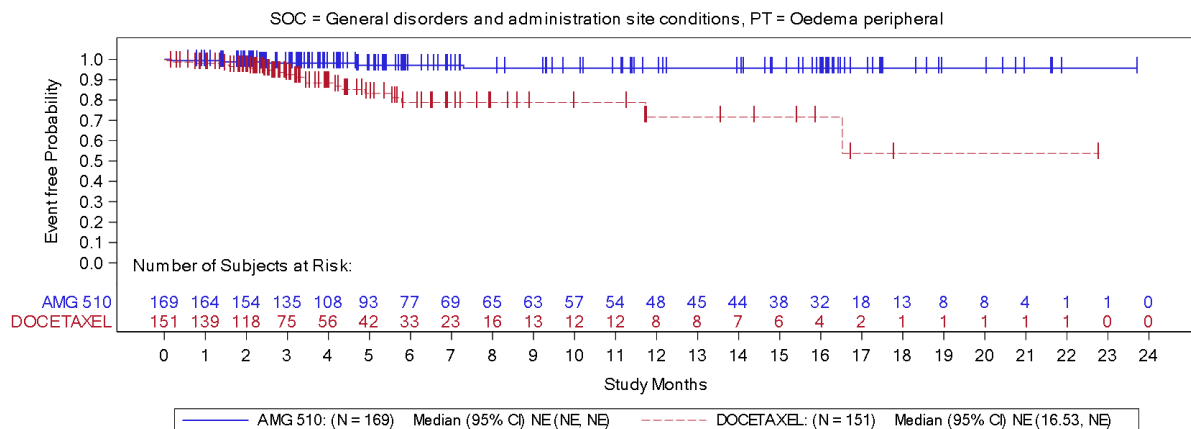


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – peripheres Ödem in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

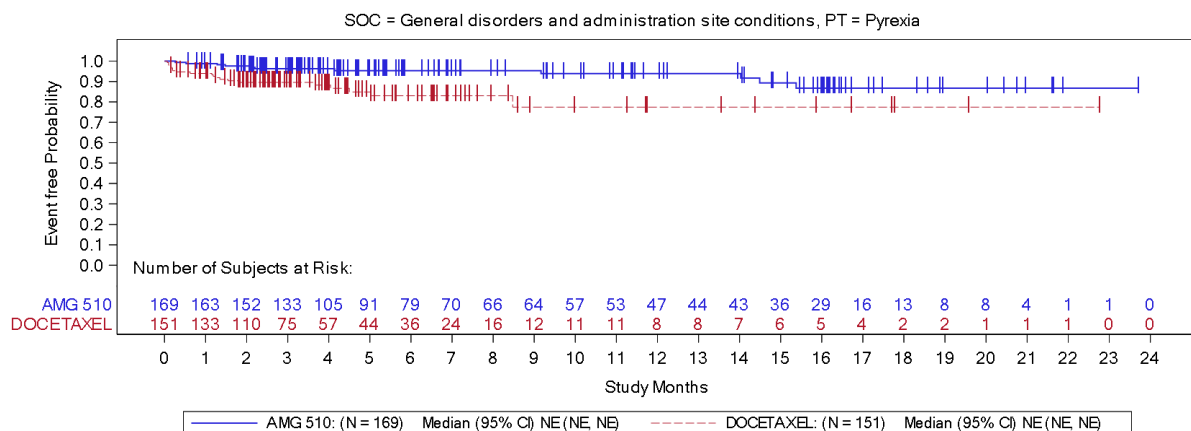


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

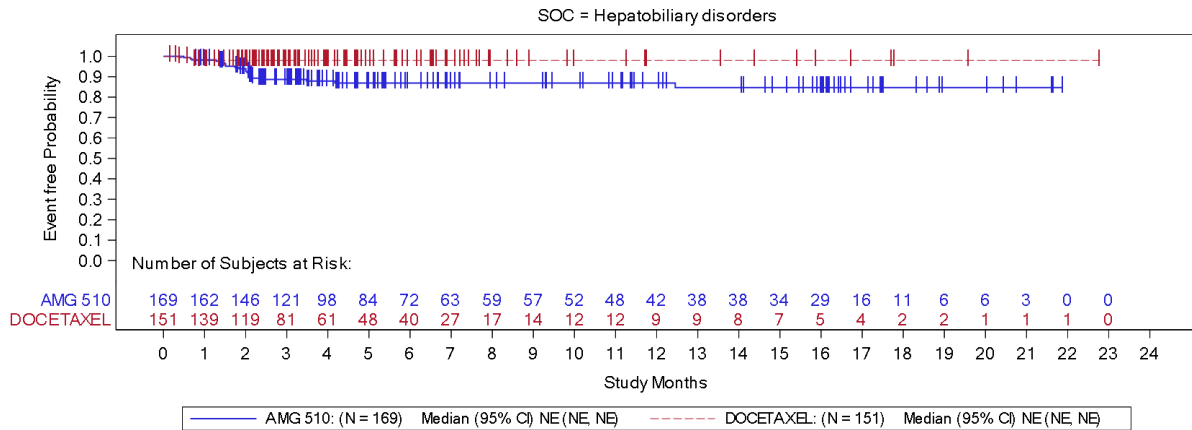


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Leber- und Gallenerkrankungen in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

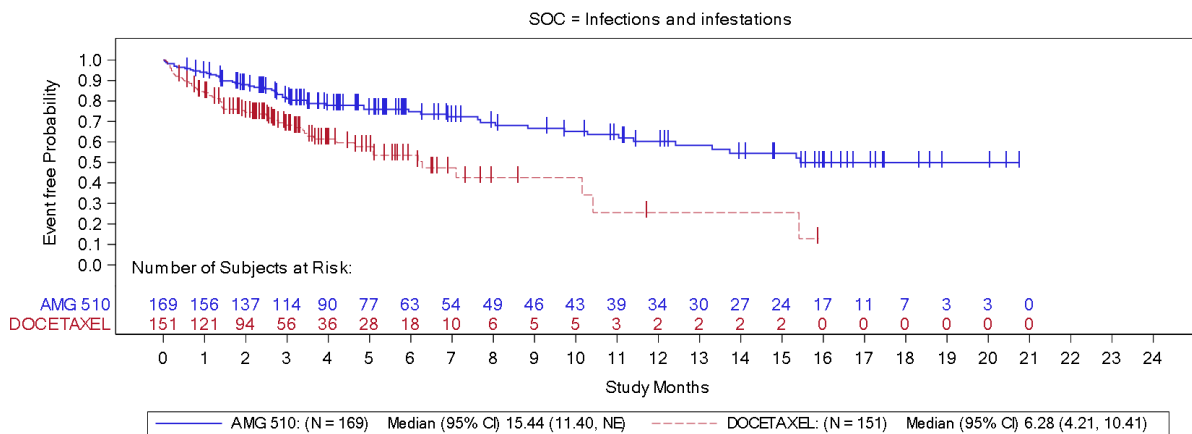


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

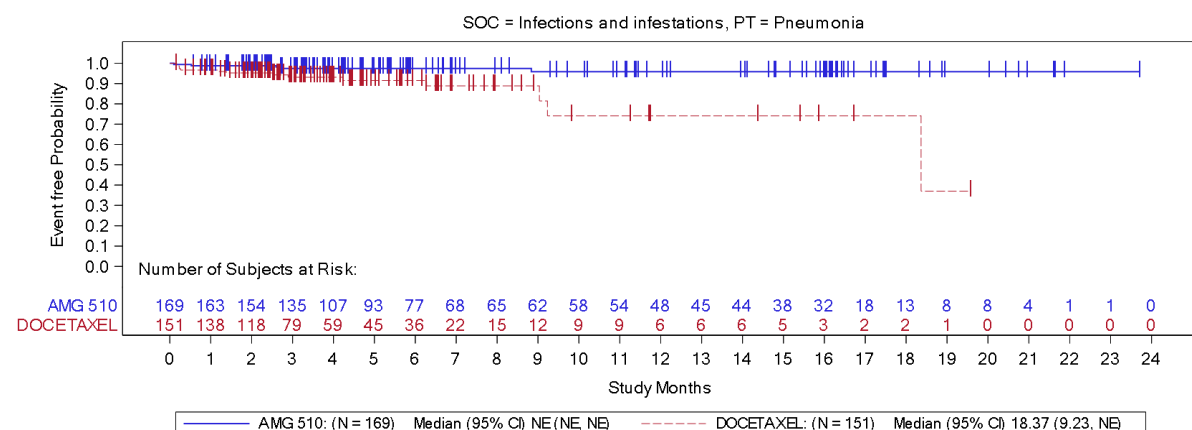


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023d]

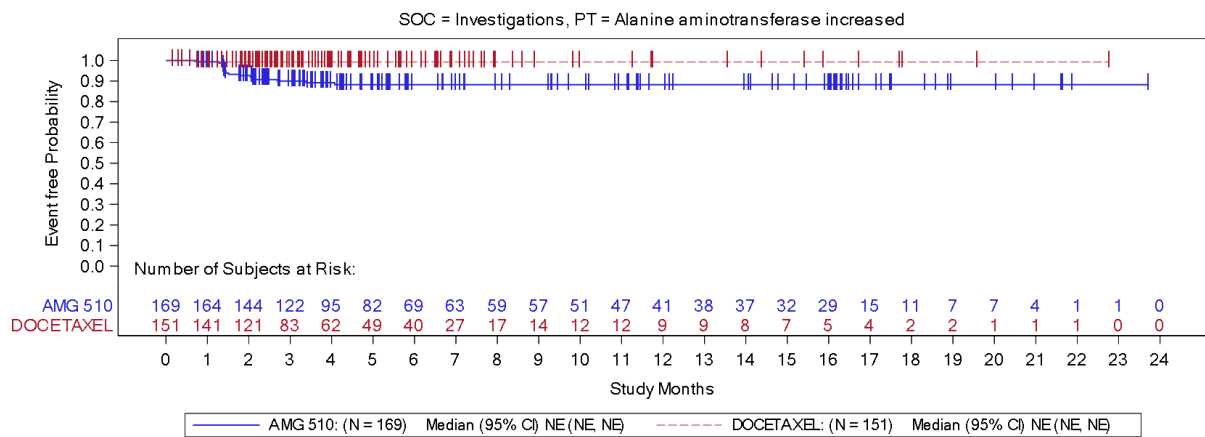


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – erhöhte ALT in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

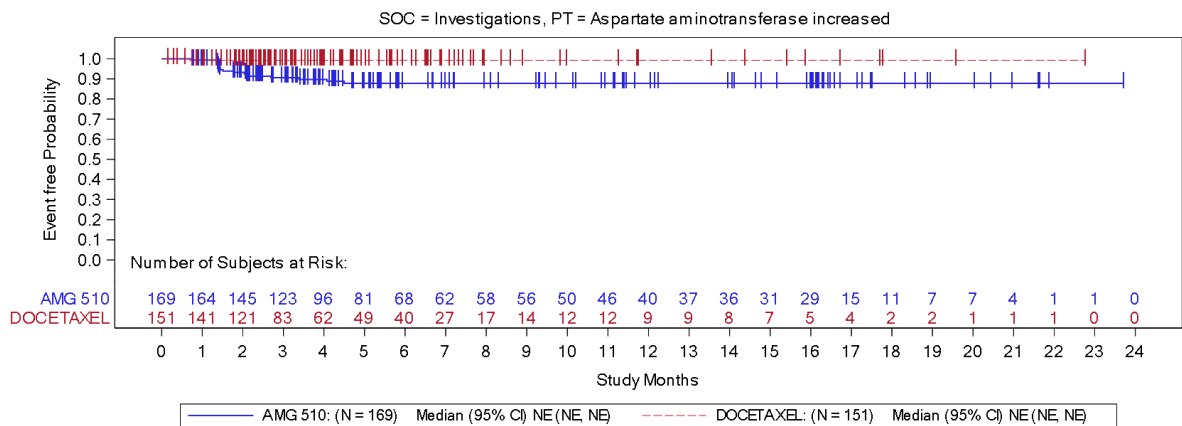


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – erhöhte AST in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

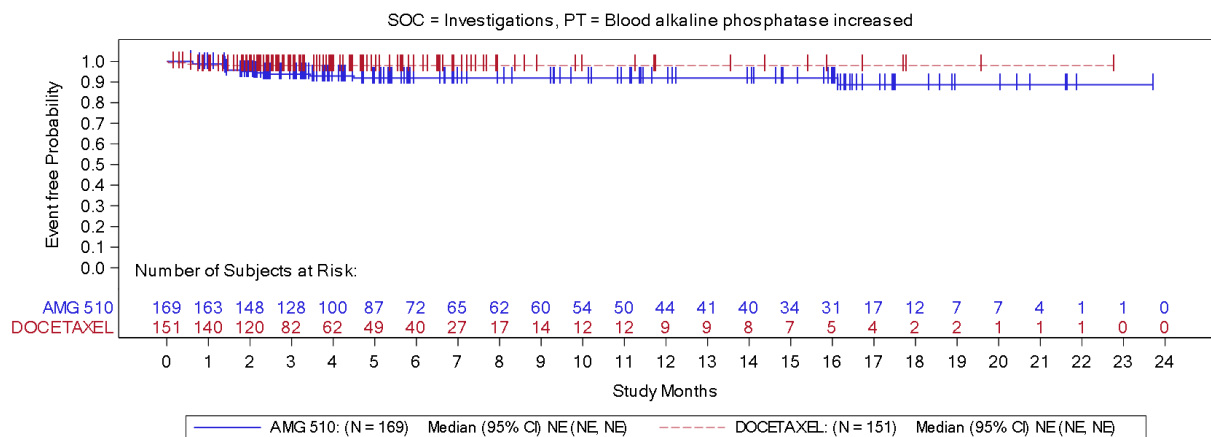


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – alkalische Phosphatase im Blut erhöht in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023d]

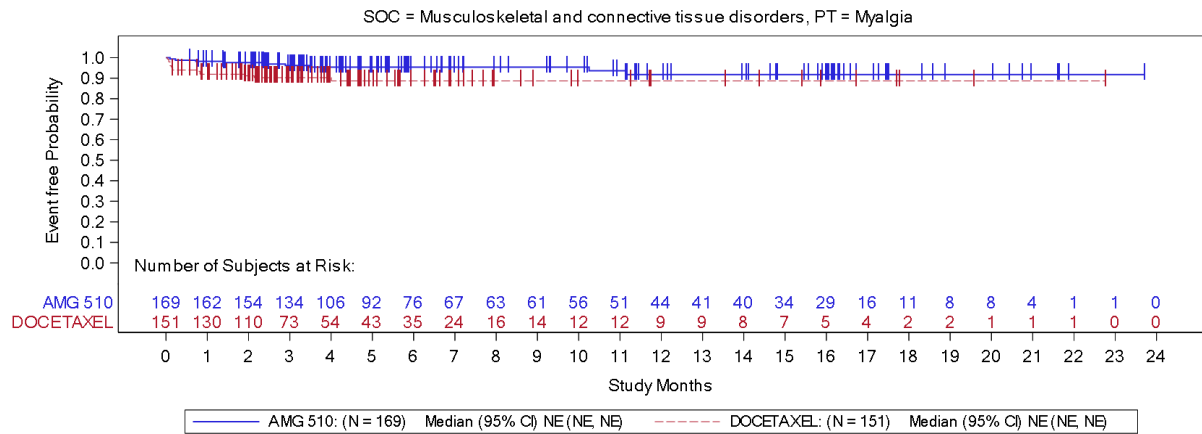


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Myalgie in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023d]

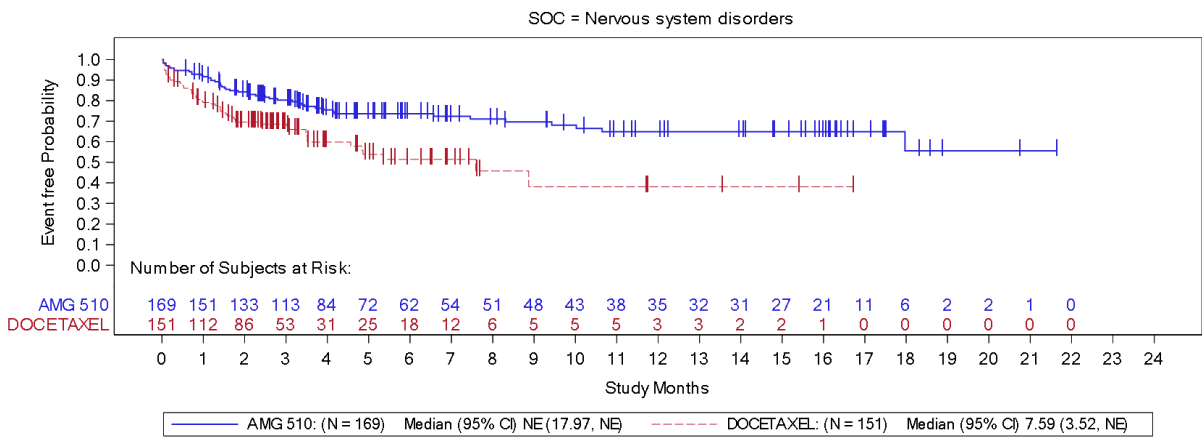


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

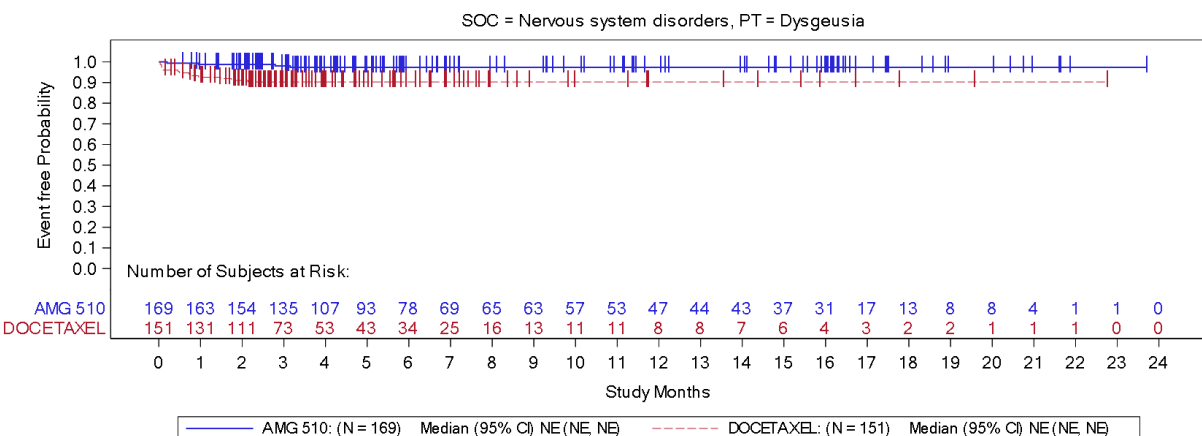


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023d]

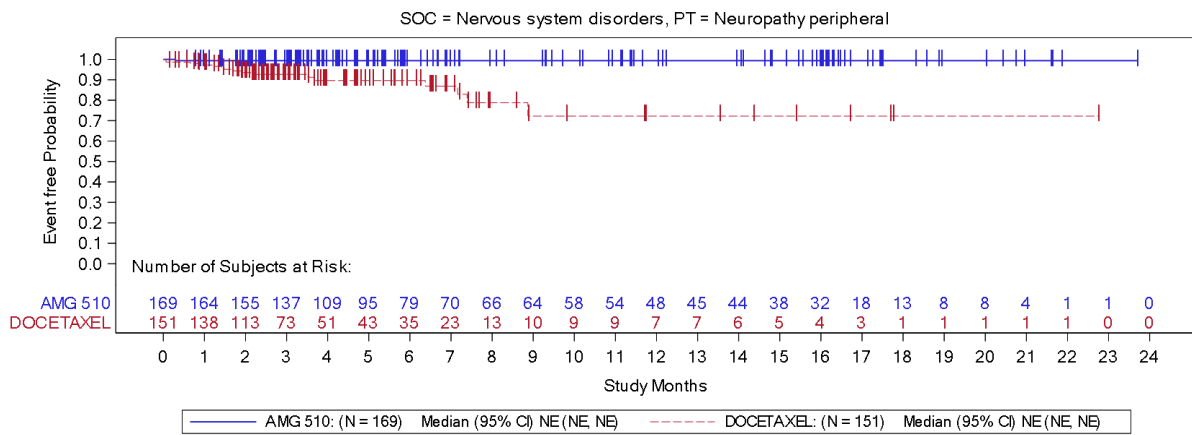


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – periphere Neuropathie in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

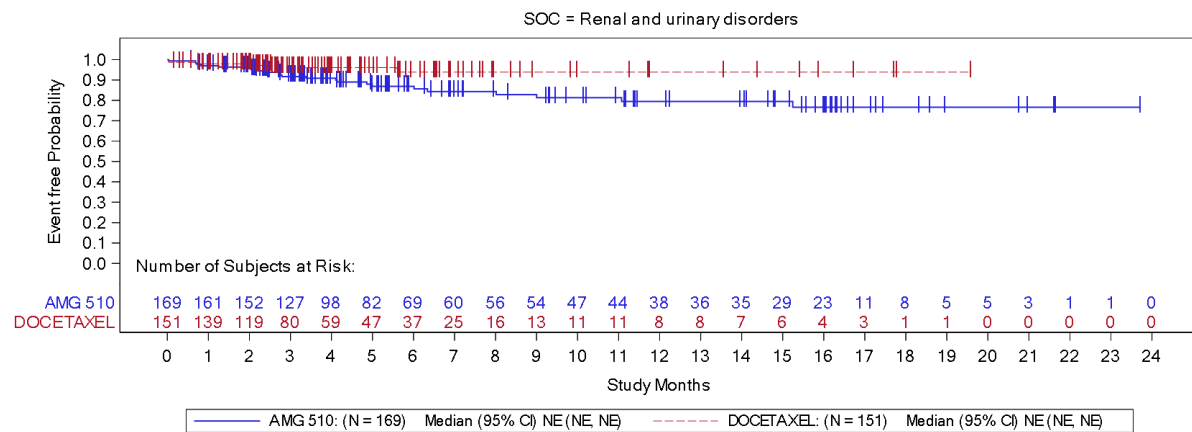


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Niere und der Harnwege in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

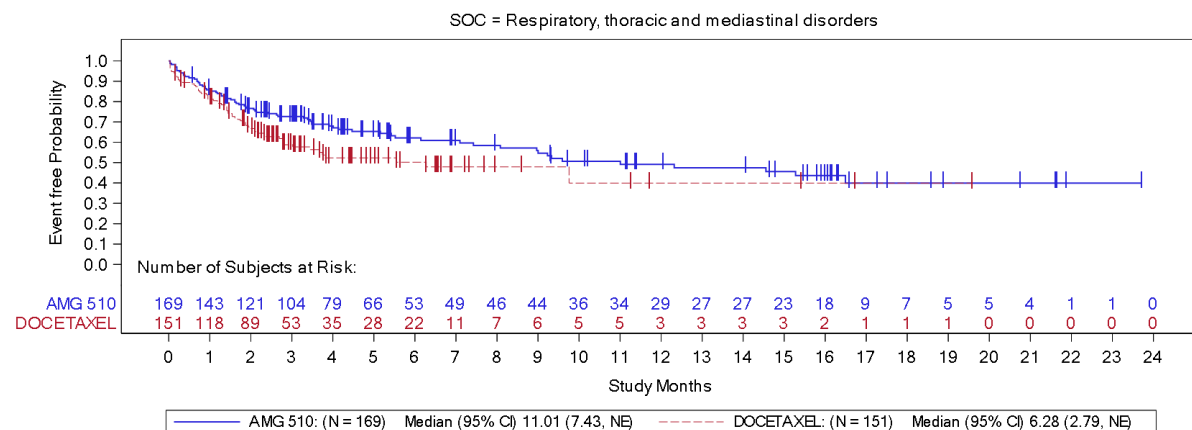


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023c]

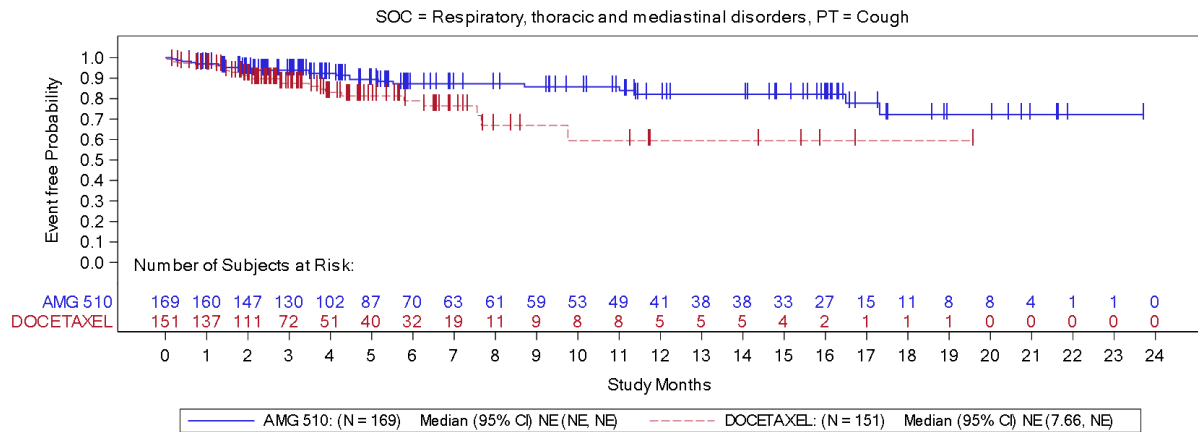


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Husten in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

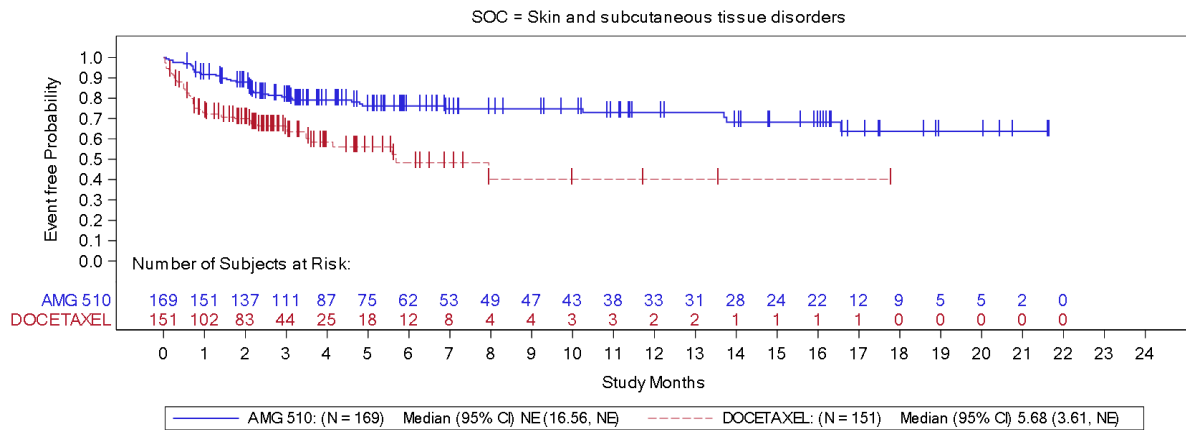


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

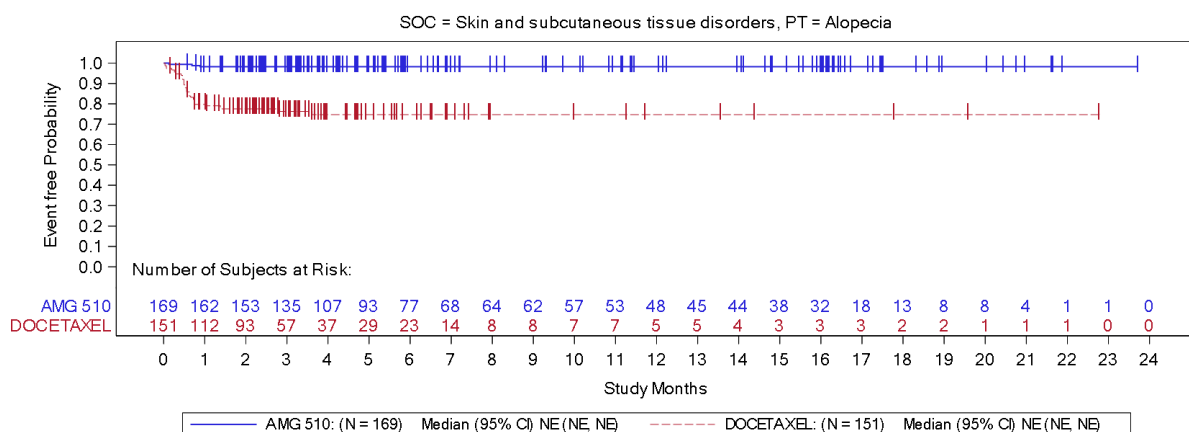


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Alopezie in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023c]

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	169	10 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	27 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,250 [0,126; 0,497]	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes								
Gesamt (SOC)	169	35 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	11 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,487 [1,263; 4,896]	0,007
Diarrhö (PT)	169	23 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	4 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,750 [1,649; 13,686]	0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Fatigue (PT)	169	4 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	9 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,314 [0,095; 1,045]	0,043
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt (SOC)	169	10 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	27 (17,9)	18,37 [18,37; n. e.]	0,199 [0,099; 0,399]	< 0,001
Pneumonie (PT)	169	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	9 (6,0)	18,37 [18,37; n. e.]	0,048 [0,007; 0,353]	< 0,001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)								
Gesamt (SOC)	169	30 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,846 [1,263; 6,410]	0,010
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
In der Tabelle werden nur die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT findet sich in Anhang 4-G.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.								
Quelle: [Amgen 2023e]								

Hinsichtlich der schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-65) zeigte sich zum vorliegenden Datenschnitt für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,250 (95 %-KI [0,126; 0,497]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 93), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,199 (95 %-KI [0,099; 0,399]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 97) einschließlich des PT Pneumonie (HR: 0,048 (95 %-KI [0,007; 0,353]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 98) sowie für das PT Fatigue (HR: 0,314 (95 %-KI [0,095; 1,045]), $p = 0,043$; siehe Abbildung 96) aus der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Das erhöhte Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes unter Sotorasib (HR: 2,487 (95 %-KI [1,263; 4,896]), $p = 0,007$; siehe Abbildung 94) wurde hauptsächlich durch das PT Diarrhö (HR: 4,750 (95 %-KI [1,649; 13,686]), $p = 0,002$; siehe Abbildung 95) bestimmt und führte anhand der Selbsteinschätzung durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern anhand der PRO-Fragebögen zu keiner signifikanten Beeinträchtigung. Weiterhin konnte ein häufigeres Auftreten unter Sorotasib innerhalb der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (HR: 2,846 (95 %-KI [1,263; 6,410]), $p = 0,010$; siehe Abbildung 99) festgestellt werden.

Bei genauer Betrachtung der aufgetretenen PT in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien unter Sotorasib zeigt sich, dass diese jeweils überwiegend mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen (siehe Tabelle 4-66) [Amgen 2022d].

Tabelle 4-66: Übersicht über die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	30 (17,8 %)	7 (4,6 %)
NSCLC (PT)	17 (10,1 %)	5 (3,3 %)
Adenokarzinom der Lunge (PT)	2 (1,2 %)	1 (0,7 %)
Krebsschmerz (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Maligne Lungenneoplasie (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Metastasiertes NSCLC (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Wirbelsäulenmetastasen (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Metastasen in der Milz (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Rezidiertes NSCLC (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Tumorschmerzen (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Hyperprogression des Tumors (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.		
Quelle: [Amgen 2022d]		

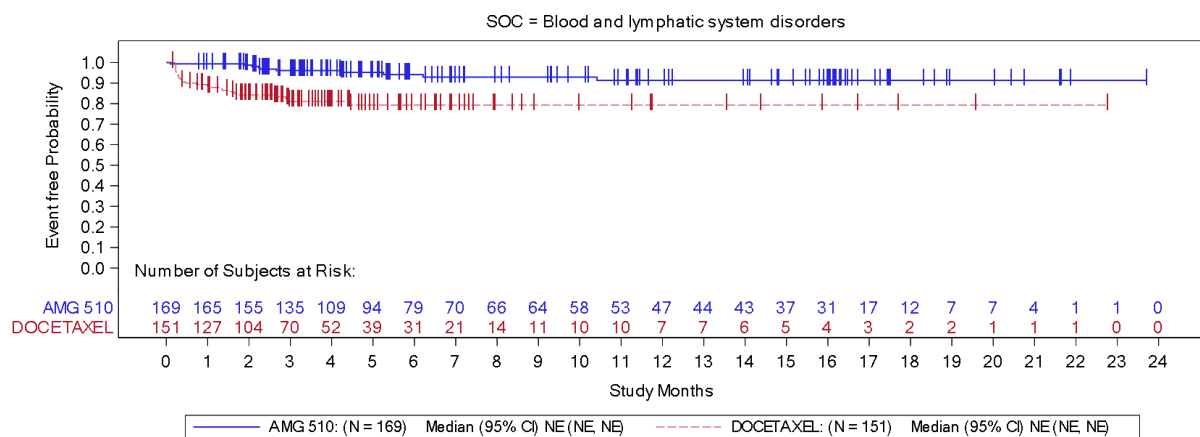


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023f]

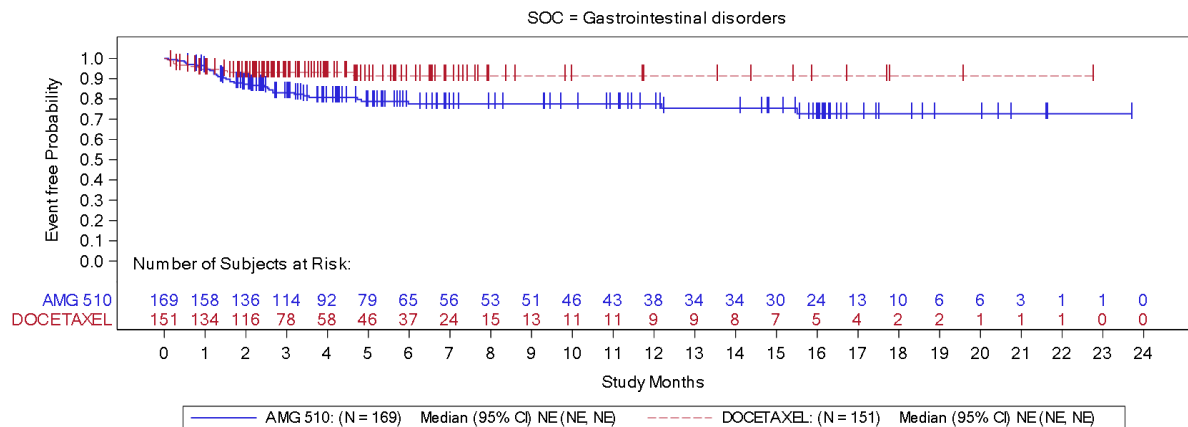


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes in der Studie CodeBreak 200
Quelle: [Amgen 2023f]

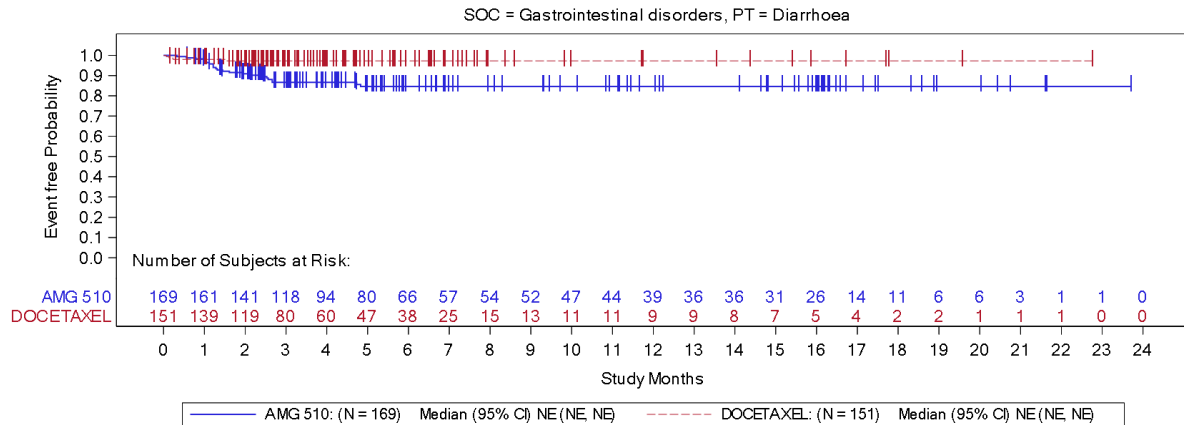


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Diarrhö in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023f]

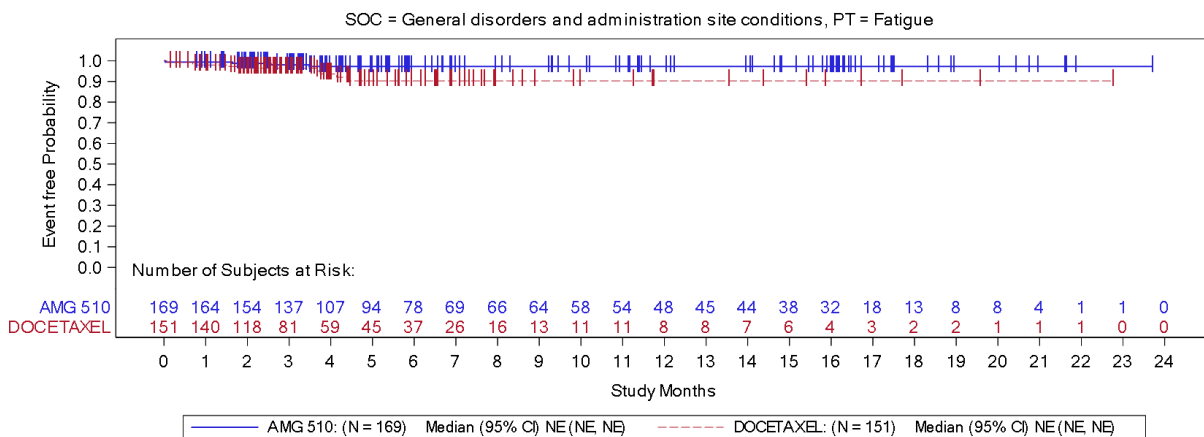


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Fatigue in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023f]

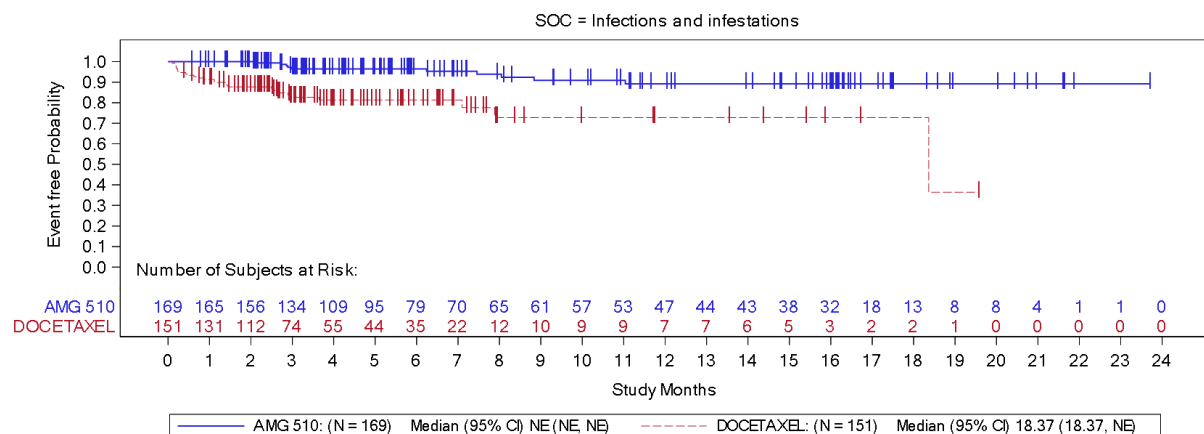


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023f]

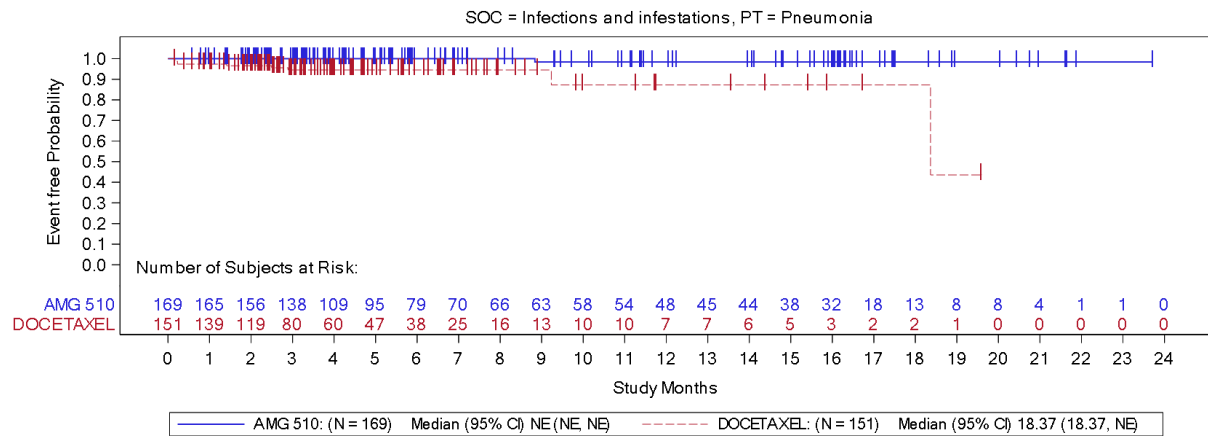


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023f]

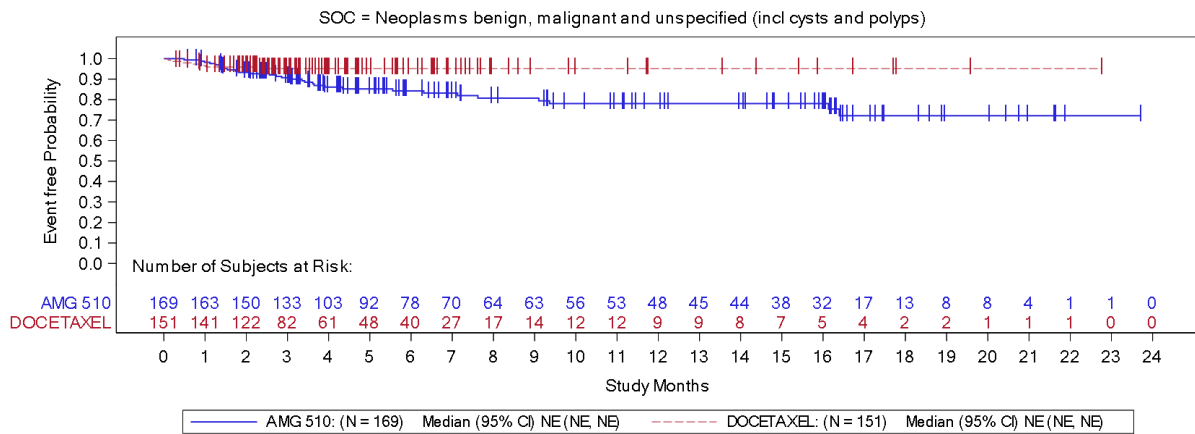


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023f]

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	169	2 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	12 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,130 [0,030; 0,563]	0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt (SOC)	169	11 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	25 (16,6)	18,37 [9,03; n. e.]	0,211 [0,106; 0,418]	< 0,001
Pneumonie (PT)	169	1 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	10 (6,6)	18,37 [18,37; n. e.]	0,039 [0,005; 0,294]	< 0,001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)								
Gesamt (SOC)	169	31 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	7 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,996 [1,329; 6,751]	0,006
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022								
In der Tabelle werden nur die SUE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT findet sich in Anhang 4-G.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Für die Sicherheitsanalyse wurden die Probanden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, sodass die Randomisierung aufgehoben wird. Aus diesem Grund wurde keine der Überlebenszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach den Randomisierungs- und Stratifikationsfaktoren stratifiziert.								
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.								
Quelle: [Amgen 2023g]								

In Bezug auf die SUE nach SOC und PT zeigten sich fast ausschließlich Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (siehe Tabelle 4-67). Auch bei den SUE traten UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,130 (95 %-KI [0,030; 0,563]), $p = 0,002$; siehe Abbildung 100), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,211 (95 %-KI [0,106; 0,418]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 101) einschließlich dem PT Pneumonie (HR: 0,039 (95 %-KI [0,005; 0,294]), $p < 0,001$; siehe Abbildung 102) unter Sotorasib statistisch signifikant seltener auf. Das vermehrte Auftreten unter Sotorasib in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien ($p = 0,006$;

siehe Abbildung 103) ist überwiegend auf Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen, zurückzuführen (siehe Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Übersicht über die SUE nach PT in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	31 (18,3 %)	7 (4,6 %)
NSCLC (PT)	18 (10,7 %)	5 (3,3 %)
Adenokarzinom der Lunge (PT)	2 (1,2 %)	1 (0,7 %)
Krebsschmerz (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Maligne Lungenneoplasie (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Metastasiertes NSCLC (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Tumorschmerzen (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Adenokarzinom (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Wirbelsäulenmetastasen (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Rezidiertes NSCLC (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Hyperprogression des Tumors (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
 NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.
 Quelle: [Amgen 2022d]

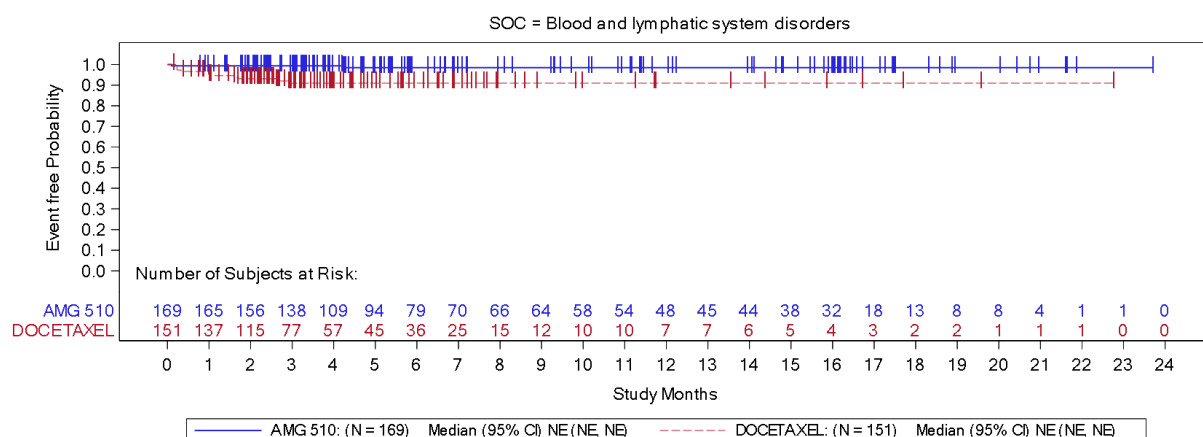


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023h]

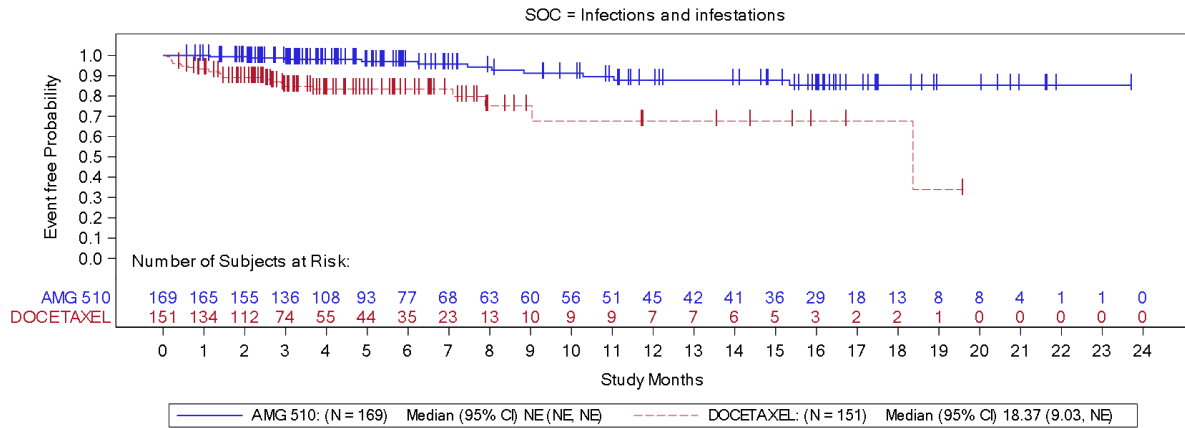


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023h]

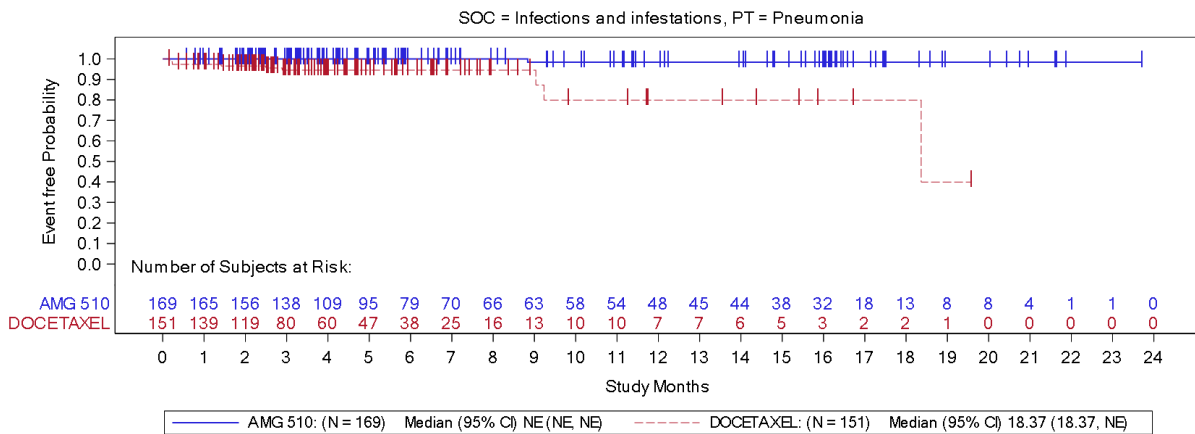


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Pneumonie in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023h]

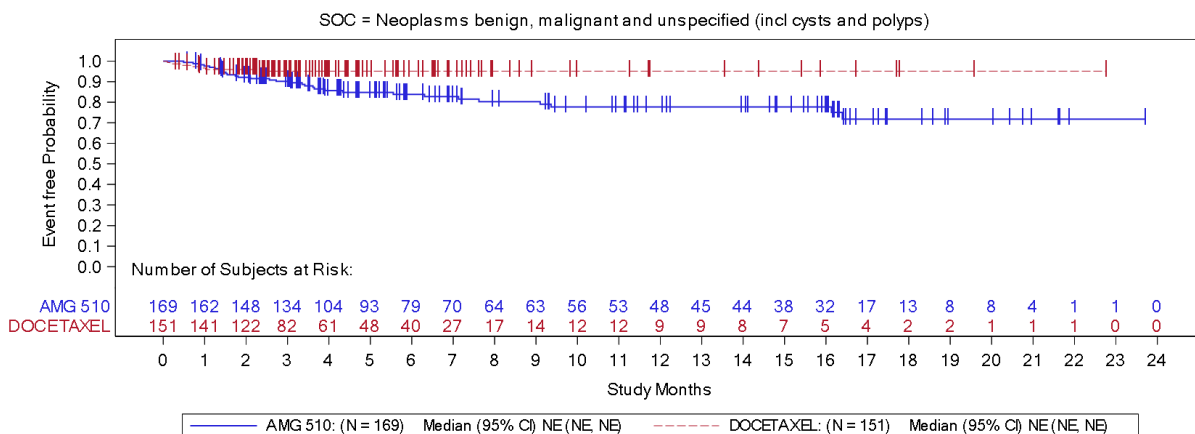


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) in der Studie CodeBreak 200

Quelle: [Amgen 2023h]

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-69 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC gelistet, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE	28 (16,6 %)	24 (15,9 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	1 (0,6 %)	4 (2,6 %)
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Anämie (PT)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)
Febrile Neutropenie (PT)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)
Herzerkrankungen (SOC)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Perikarditis (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)	2 (1,2 %)	2 (1,3 %)
Diarrhö (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pankreatitis (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Übelkeit (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Stomatitis (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Erbrechen (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	2 (1,2 %)	6 (4,0 %)
Asthenie (PT)	2 (1,2 %)	1 (0,7 %)
Fatigue (PT)	0 (0,0 %)	3 (2,0 %)
Unwohlsein (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	4 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Arzneimittel induzierte Leberschädigung (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Gallenblasenentzündung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Leberversagen (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Hepatitis (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Anaphylaktische Reaktion (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (0,6 %)	3 (2,0 %)
Hepatitis nicht-A nicht-B (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Pneumonie (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Aspirationspneumonie (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Untersuchungen (SOC)	8 (4,7 %)	1 (0,7 %)
Erhöhte ALT (PT)	6 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	4 (2,4 %)	0 (0,0 %)
Erhöhte AST (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
AST (PT) ^a	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erhöhte Transaminase (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erniedrigte Neutrophilenzahl (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Muskelschwäche (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	6 (3,6 %)	2 (1,3 %)
NSCLC (PT)	5 (3,0 %)	2 (1,3 %)
Wirbelsäulenmetastasen (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (1,2 %)	3 (2,0 %)
Polyneuropathie (PT)	1 (0,6 %)	1 (0,7 %)
Querschnittslähmung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Apoplektischer Insult (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Transitorische ischämische Attacke (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Akute Nierenschädigung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Chronische Nierenerkrankung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	3 (1,8 %)	5 (3,3 %)
Dyspnoe (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Interstitielle Lungenerkrankung (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Pneumothorax (PT)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Aspiration (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Belastungsdyspnoe (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Pleuraerguss (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Sotorasib (N = 169)	Docetaxel (N = 151)
Pneumonitis (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Respiratorische Insuffizienz (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
Mukokutaner Ausschlag (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Auf Basis der Laborwerte zeigt sich eine Erhöhung der AST-Werte.
PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set;
SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: [Amgen 2022d]

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7.2 Endpunkt „PRO-CTCAE“ – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „PRO-CTCAE“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek Version 1.0 besteht aus 124 Einzelfragen, die entwickelt wurden, um 78 symptomatische UE von Patientinnen und Patienten mit Hilfe von ein bis drei Attributfragen (d. h. Häufigkeit, Schweregrad und / oder Beeinträchtigung der UE) zu erfragen. Der Erfassungszeitraum für PRO-CTCAE sind die letzten sieben Tage und umfasst die nachfolgenden Ereignisse:</p> <p>Schweregrad von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals, • rissigen Mundwinkeln, • juckender Haut, • Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, • Schmerzen, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen, <p>Beeinträchtigung durch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunden oder offene Stellen in Mund oder Hals, • Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen, • Schmerzen, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen <p>Frequenz von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, • Muskelschmerzen, • Gelenkschmerzen. <p><u>Zensierung</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p>

<p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des PRO-CTCAE erfolgt an Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Hierzu wurde die Skala des PRO-CTCAE auf eine Skala von 100 transformiert, um einen Schwellenwert von 15 Punkten berücksichtigen zu können.</p> <p><u>Auswertung</u> Der Endpunkt PRO-CTCAE wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set je Subskala ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u> Für den PRO-CTCAE wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>
<p>MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PRO-CTCAE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes PRO-CTCAE fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Beeinträchtigung der UE durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %; siehe Tabelle 4-72), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PRO-CTCAE wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für den Fragebogen PRO-CTCAE in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	154 (90,6)	159	134 (84,3)
Zyklus 2 Tag 1	162	148 (91,4)	128	112 (87,5)
Zyklus 3 Tag 1	141	132 (93,6)	104	100 (96,2)
Zyklus 4 Tag 1	125	115 (92,0)	77	74 (96,1)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	48 (94,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	16 (94,1)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	12 (92,3)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	12 (85,7)	32	28 (87,5)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022

a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten.

PRO-CTCAE Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Quelle: [Amgen 2022w]

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „PRO-CTCAE – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schweregrad von								
Wunden, offenen Stellen in Mund/Hals	163	31 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	128	60 (46,9)	5,8 [1,9; n. e.]	0,26 [0,16; 0,42]	< 0,0001
rissigen Mundwinkeln	163	31 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	128	44 (34,4)	n. e. [5,0; n. e.]	0,38 [0,23; 0,61]	< 0,0001
juckender Haut	163	77 (47,2)	4,4 [3,4; 9,7]	128	56 (43,8)	4,9 [2,8; n. e.]	1,05 [0,74; 1,50]	0,7780
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	163	68 (41,7)	7,7 [5,3; n. e.]	128	70 (54,7)	3,4 [2,1; 4,3]	0,62 [0,44; 0,88]	0,0064
Schmerzen	157	55 (35,0)	15,4 [9,1; n. e.]	116	50 (43,1)	7,3 [2,7; n. e.]	0,62 [0,41; 0,93]	0,0191
Muskelschmerzen	129	43 (33,3)	16,6 [12,5; n. e.]	99	23 (23,2)	14,5 [8,5; n. e.]	1,21 [0,71; 2,04]	0,4818
Gelenkschmerzen	128	37 (28,9)	n. e. [11,8; n. e.]	97	25 (25,8)	17,5 [16,6; n. e.]	0,90 [0,52; 1,54]	0,6870
Beeinträchtigung durch								
Wunden, offene Stellen in Mund/Hals	43	7 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	6 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,33; 3,63]	0,8807
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	106	26 (24,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	20 (21,5)	n. e. [7,4; n. e.]	1,16 [0,64; 2,10]	0,6305
Schmerzen	154	60 (39,0)	9,7 [4,1; n. e.]	116	39 (33,6)	8,7 [4,9; n. e.]	1,01 [0,67; 1,53]	0,9516
Muskelschmerzen	125	43 (34,4)	n. e. [9,7; n. e.]	96	24 (25,0)	n. e. [5,6; n. e.]	1,17 [0,70; 1,96]	0,5461
Gelenkschmerzen	125	36 (28,8)	n. e. [12,5; n. e.]	95	27 (28,4)	18,2 [5,2; n. e.]	0,76 [0,45; 1,29]	0,3085

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Frequenz von								
Schmerzen	163	89 (54,6)	4,5 [3,4; 5,6]	128	61 (47,7)	3,9 [2,8; 7,4]	0,99 [0,71; 1,39]	0,9619
Muskelschmerzen	163	93 (57,1)	3,7 [2,8; 6,2]	128	66 (51,6)	4,3 [2,8; 5,2]	0,96 [0,70; 1,33]	0,8277
Gelenkschmerzen	163	84 (51,5)	5,1 [2,8; 8,3]	128	55 (43,0)	6,1 [4,3; 13,4]	1,11 [0,78; 1,57]	0,5571
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung. b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PRO-CTCAE Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events. Quelle: [Amgen 2022x]								

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik von UE um ≥ 15 Punkte sind in Tabelle 4-73 dargestellt. In dem Attribut Schweregrad zeigt sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes in vier UE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte des UE Wunden, offenen Stellen in Mund / Hals war im Interventionsarm um 74,0 % signifikant geringer als im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR: 0,26 (95 %-KI [0,16; 0,42]), $p < 0,0001$; siehe Abbildung 104). Zudem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den UE rissige Mundwinkel (HR: 0,38 (95 %-KI [0,23; 0,61]), $p < 0,0001$; siehe Abbildung 105) und Schmerzen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,93]), $p = 0,0191$; siehe Abbildung 108).

Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Sotorasib-Arm wiesen eine um 38,0 % geringere Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte des UE Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen auf (HR: 0,62 (95 %-KI [0,44; 0,88]), $p = 0,0064$; siehe Abbildung 107). Für die UE juckende Haut (siehe Abbildung 106), Muskelschmerzen (siehe Abbildung 109) und Gelenkschmerzen (siehe Abbildung 110) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Attributen Beeinträchtigung und Frequenz konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (siehe Tabelle 4-73). Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 111 bis Abbildung 118).

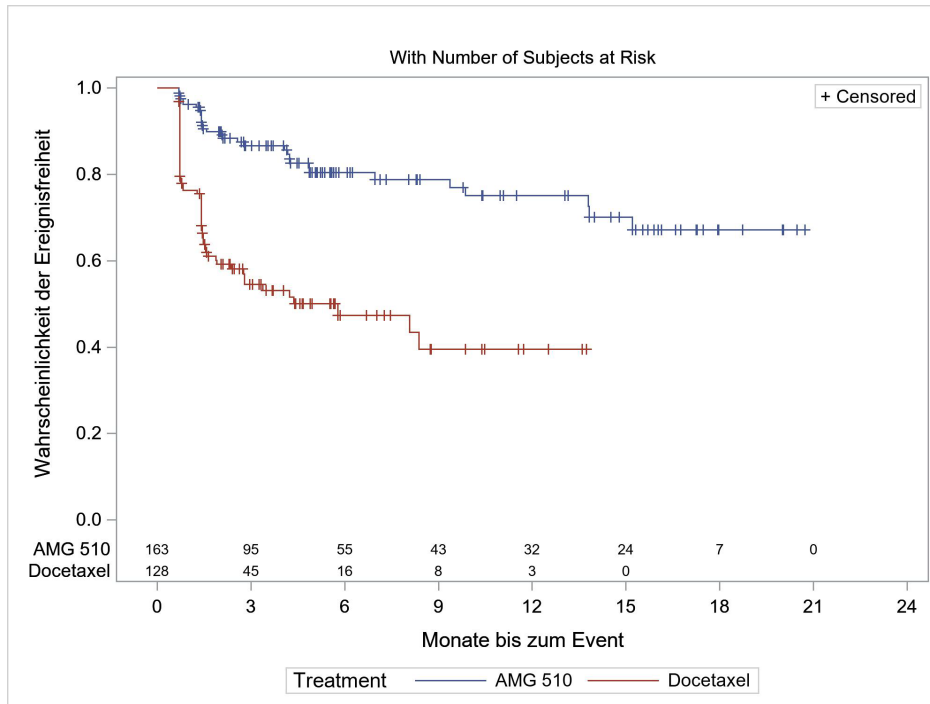


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

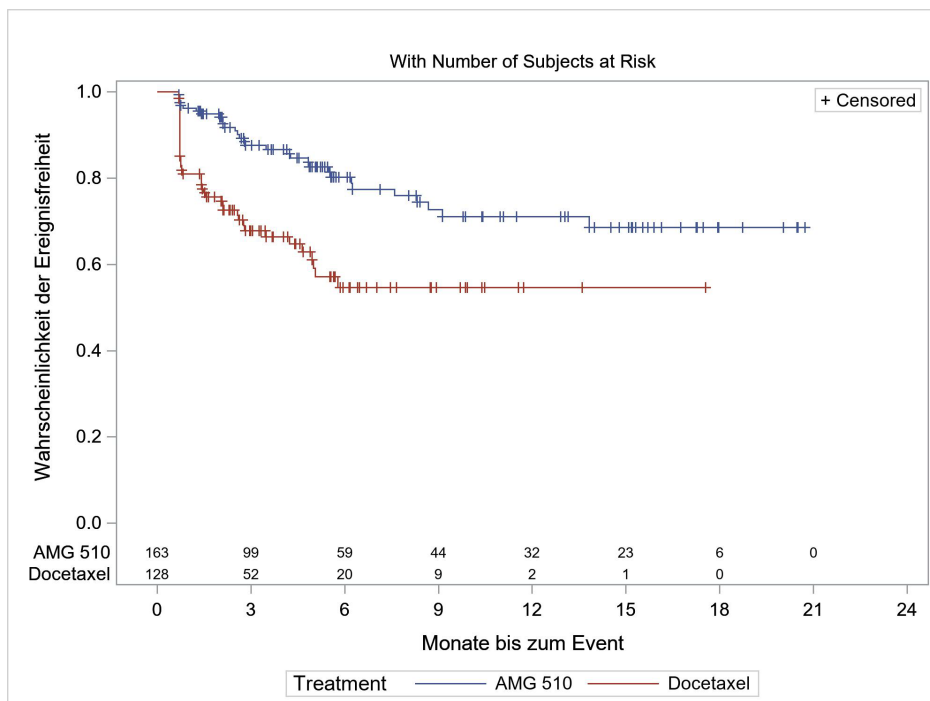


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von rissigen Mundwinkeln (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

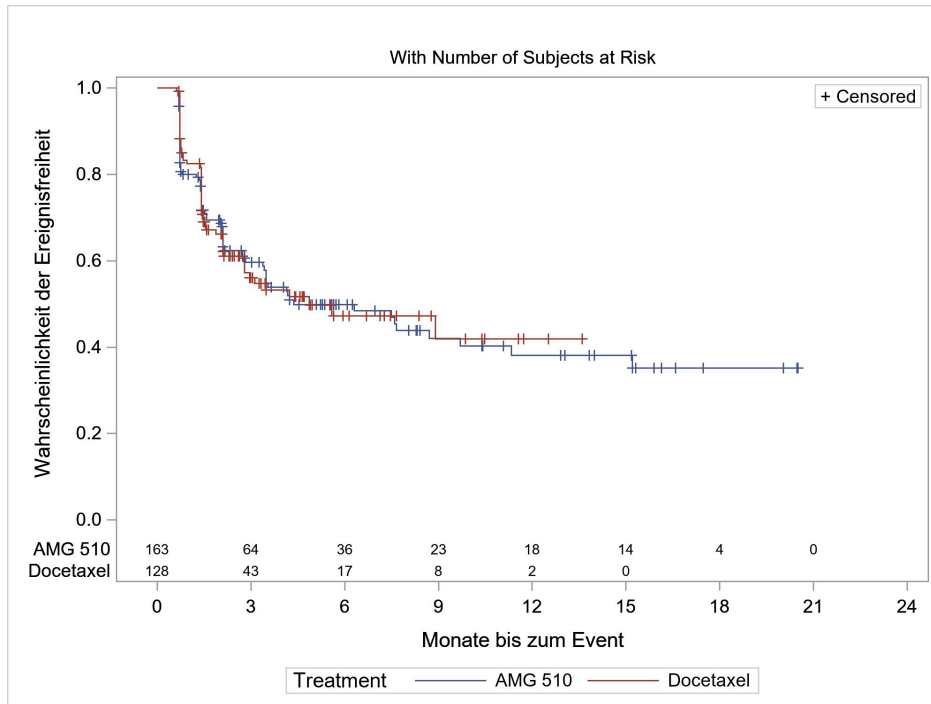


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von juckender Haut (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

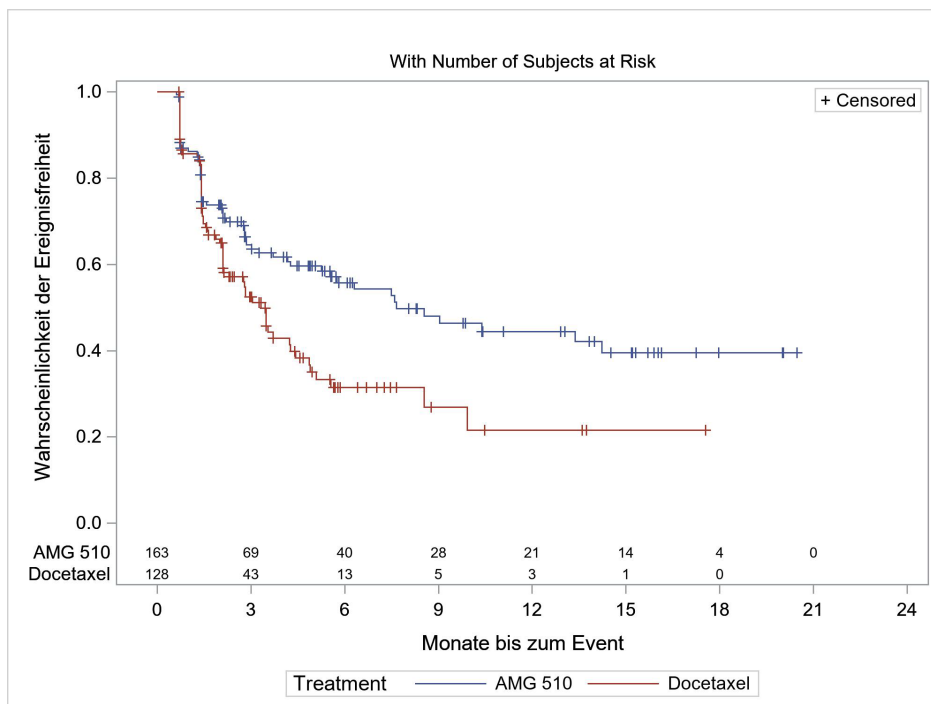


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Taubheitsgefühl in den Händen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

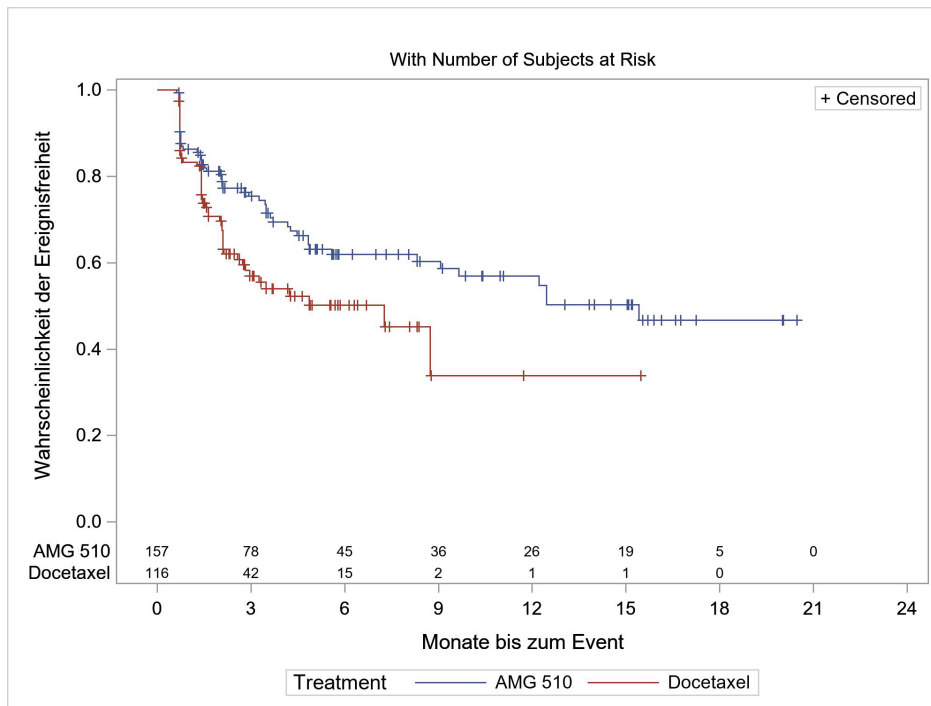


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

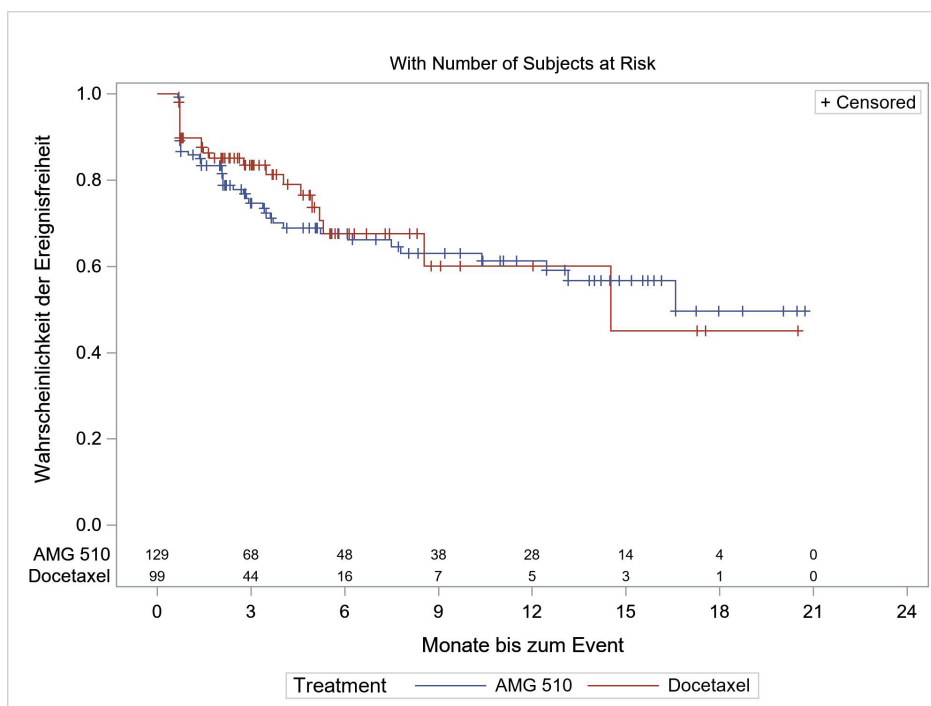


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

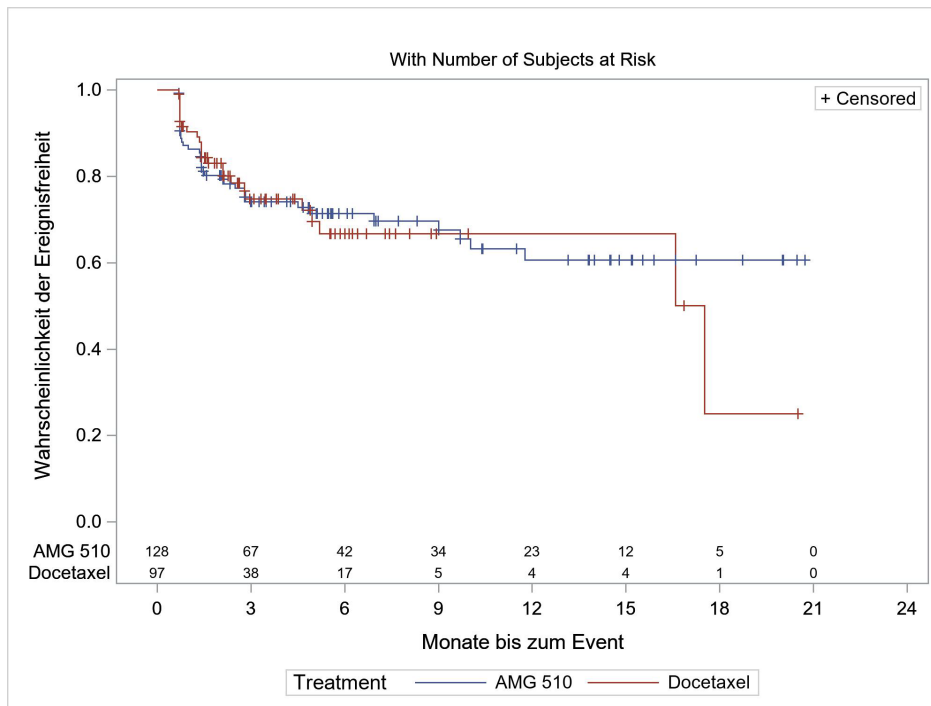


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Schweregrad von Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

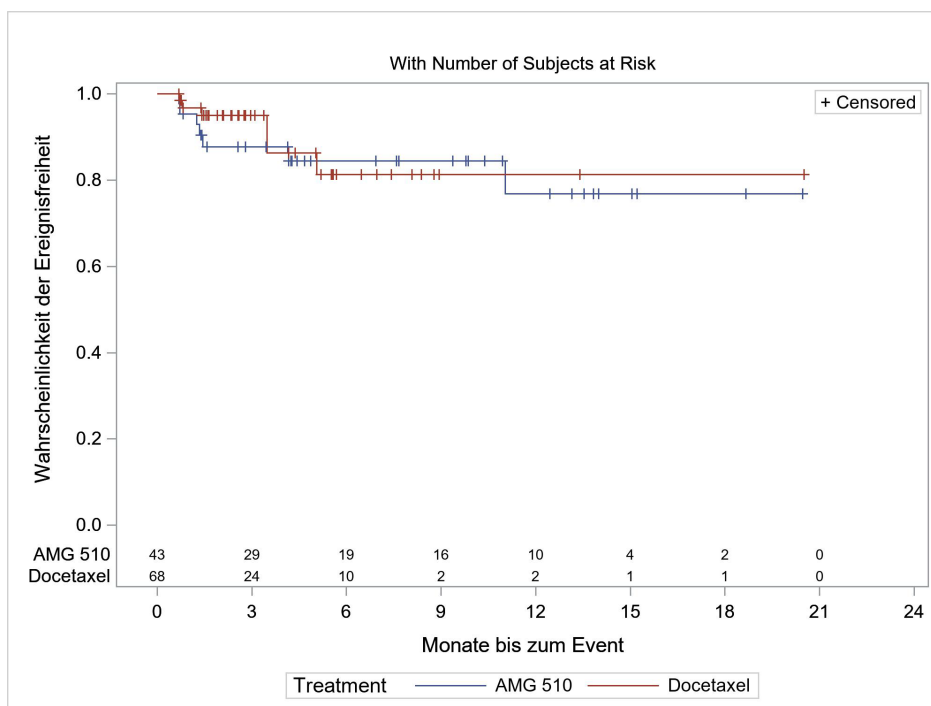


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

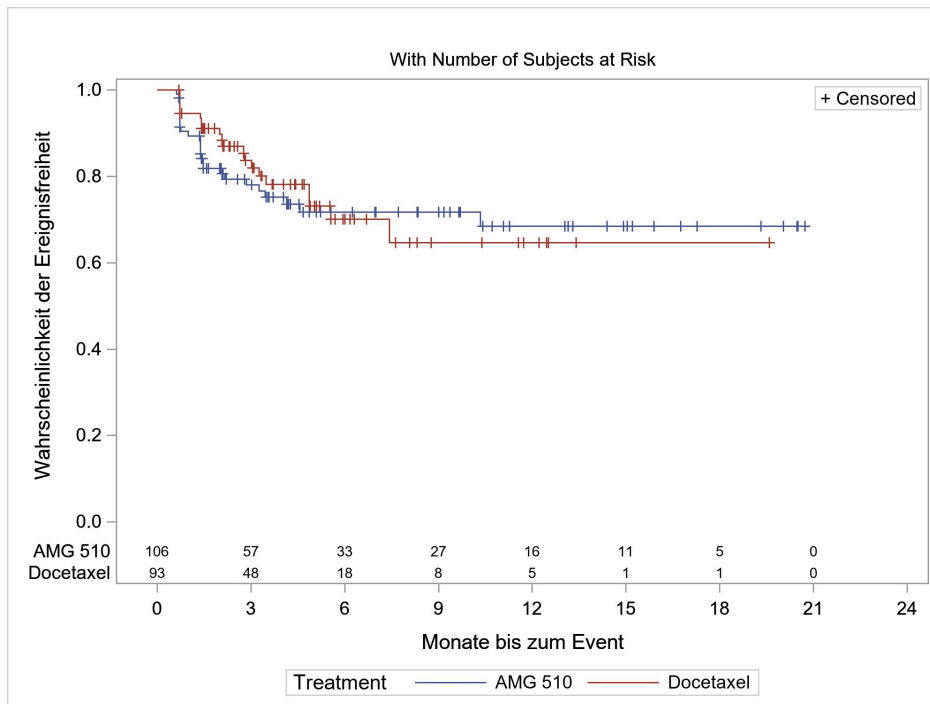


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl in den Händen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

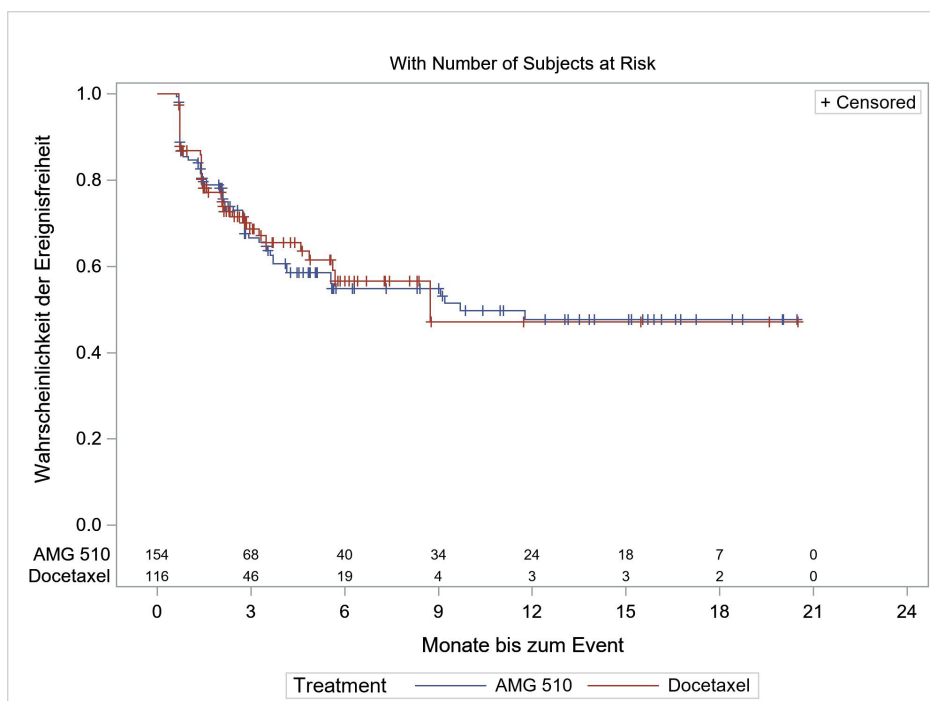


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

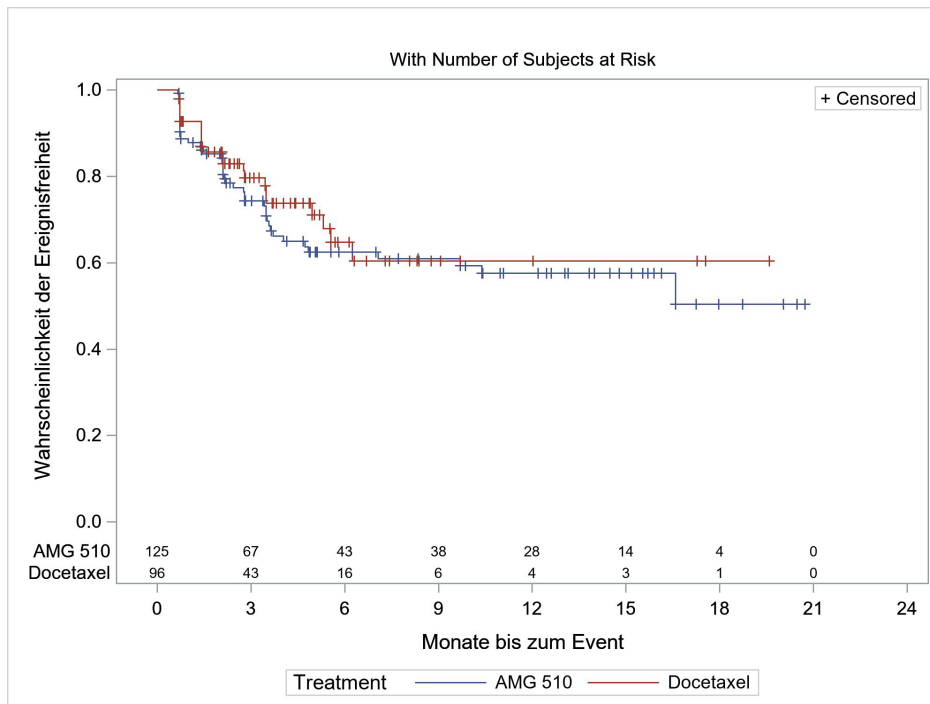


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

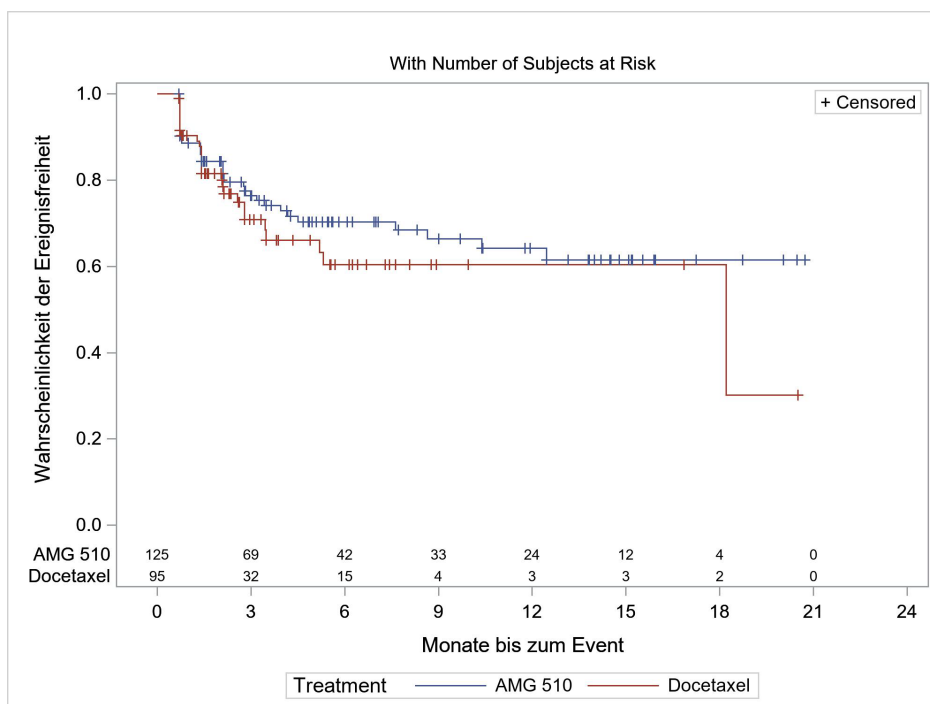


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

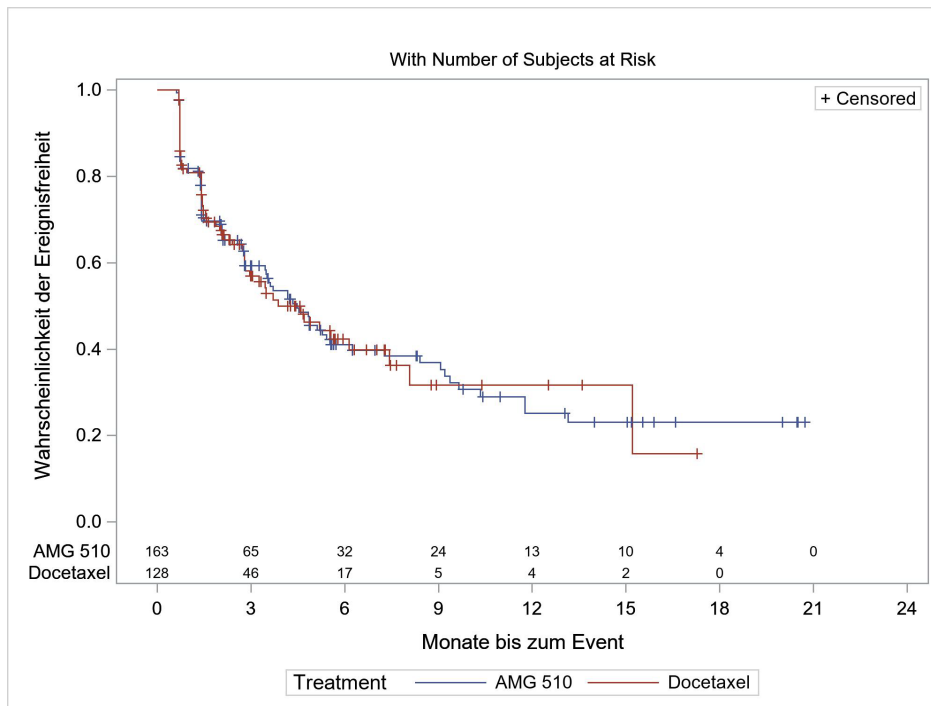


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Schmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

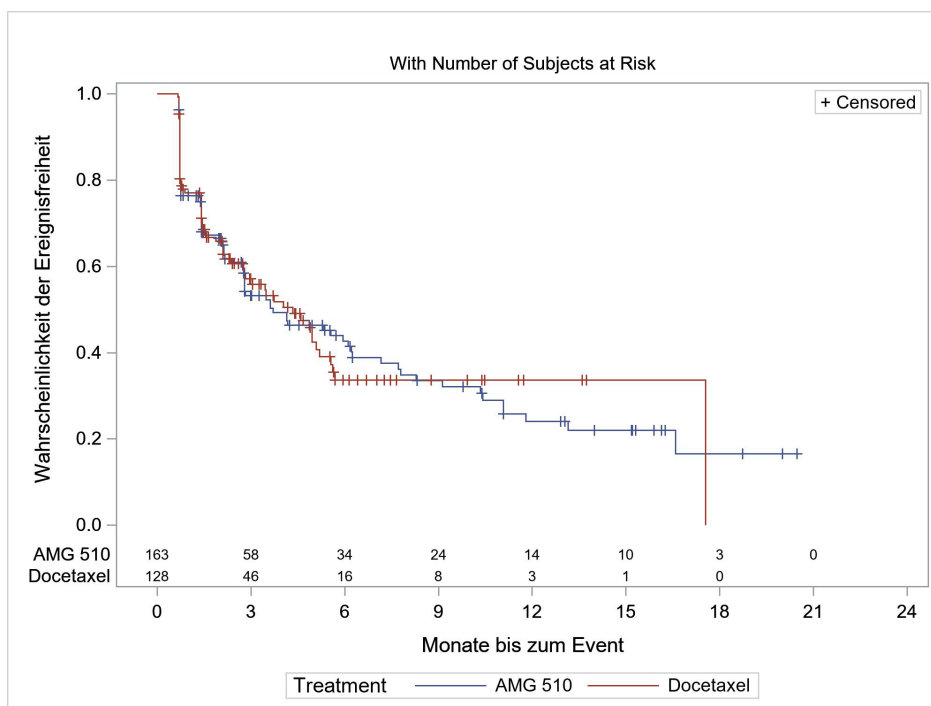


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Muskelschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Quelle: [Amgen 2022x]

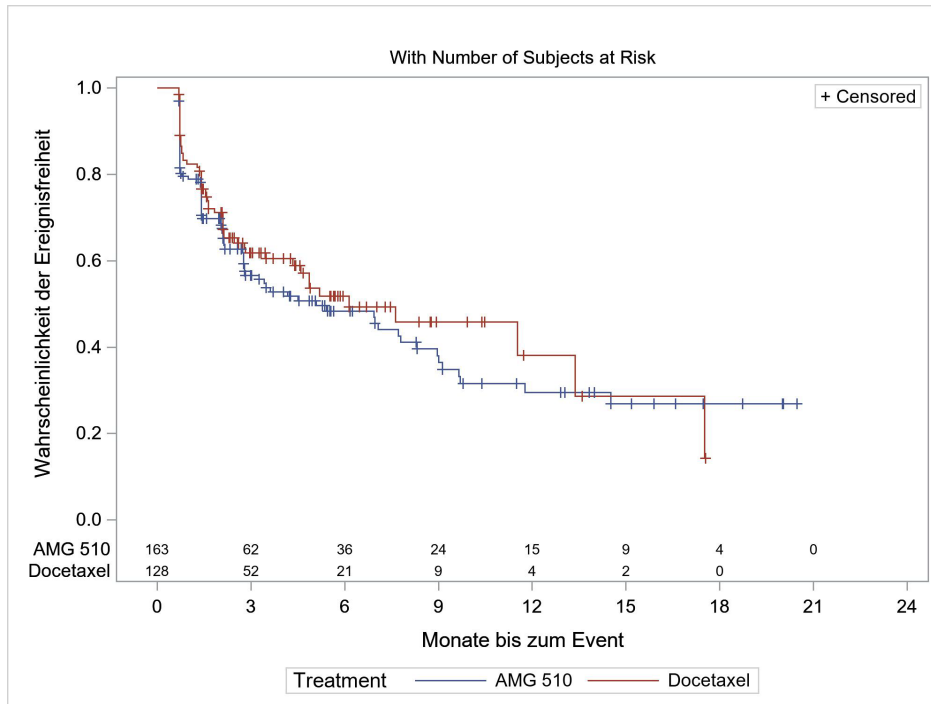


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Frequenz von Gelenkschmerzen (PRO-CTCAE) in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „PRO-CTCAE – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Schweregrad von								
Wunden, offenen Stellen in Mund/Hals	147	3,2 (10,7)	-0,5 (0,8)	112	2,5 (10,0)	4,4 (1,1)	-4,9 [-7,0; -2,8] p < 0,0001	-0,6 [-0,8; -0,3]
rissigen Mundwinkeln	147	2,2 (7,7)	-0,1 (0,7)	112	2,2 (10,9)	2,2 (0,9)	-2,3 [-4,2; -0,4] p = 0,0183	-0,3 [-0,5; -0,0]
juckender Haut	147	8,2 (17,1)	2,9 (1,3)	112	9,2 (16,4)	1,9 (1,7)	1,0 [-2,4; 4,4] p = 0,5581	0,1 [-0,2; 0,3]
Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	147	10,9 (16,6)	2,1 (1,7)	112	11,2 (18,6)	18,5 (2,2)	-16,4 [-21,1; -11,6] p < 0,0001	-0,8 [-1,1; -0,6]
Schmerzen	111	50,0 (26,8)	-1,8 (2,5)	79	43,7 (24,2)	6,9 (3,1)	-8,7 [-15,2; -2,3] p = 0,0086	-0,4 [-0,7; -0,1]
Muskelschmerzen	68	40,4 (18,3)	0,5 (3,3)	45	40,0 (23,5)	5,9 (4,8)	-5,3 [-13,8; 3,1] p = 0,2137	-0,2 [-0,6; 0,1]
Gelenkschmerzen	71	39,8 (20,9)	-2,7 (2,5)	57	42,5 (24,1)	2,1 (3,6)	-4,8 [-12,1; 2,5] p = 0,1984	-0,2 [-0,6; 0,1]
Beeinträchtigung durch								
Wunden, offene Stellen in Mund/Hals	11	15,9 (12,6)	n. b. (n. b.)	7	10,7 (19,7)	n. b. (n. b.)	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]

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

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
Taubheitsgefühl in Händen / Füßen	46	14,1 (15,5)	-0,0 (3,8)	33	22,7 (19,1)	17,7 (5,4)	-17,7 [-27,4; -8,0] p = 0,0006	-0,8 [-1,3; -0,4]
Schmerzen	109	35,1 (31,2)	-3,9 (2,5)	74	38,2 (27,8)	5,8 (3,2)	-9,7 [-16,3; -3,0] p = 0,0046	-0,4 [-0,7; -0,1]
Muskelschmerzen	67	26,5 (23,8)	2,2 (3,4)	41	32,9 (25,3)	7,3 (5,2)	-5,1 [-14,7; 4,5] p = 0,2942	-0,2 [-0,6; 0,2]
Gelenkschmerzen	65	32,7 (27,6)	-2,0 (3,1)	53	36,3 (30,1)	5,8 (4,3)	-7,8 [-16,4; 0,8] p = 0,0748	-0,3 [-0,7; 0,0]
Frequenz von								
Schmerzen	147	44,2 (32,3)	2,5 (2,5)	112	38,6 (33,7)	10,1 (3,2)	-7,6 [-14,4; -0,7] p = 0,0305	-0,3 [-0,5; -0,0]
Muskelschmerzen	147	21,9 (25,8)	4,7 (2,3)	112	19,6 (26,1)	11,5 (2,9)	-6,7 [-12,7; -0,7] p = 0,0290	-0,3 [-0,5; -0,0]
Gelenkschmerzen	147	24,0 (27,1)	3,1 (2,2)	112	26,3 (30,0)	1,4 (2,8)	1,7 [-4,1; 7,5] p = 0,5605	0,1 [-0,2; 0,3]
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein). KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; n. b.: Nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergierte; PRO-CTCAE Patient Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung. Quelle: [Amgen 2022y]								

Bei kontinuierlicher Auswertung auf Basis des MMRM-Modells ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil für Sotorasib hinsichtlich des Schweregrads von Wunden, offenen Stellen in Mund oder Hals (LS-Mean Differenz: -4,9 (95 %-KI [-7,0; -2,8]), $p < 0,0001$), rissigen Mundwinkeln (LS-Mean Differenz: -2,3 (95 %-KI [-4,2; -0,4]), $p = 0,0183$), Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen (LS-Mean Differenz: -16,4 (95 %-KI [-21,1; -11,6]), $p < 0,0001$), Schmerzen (LS-Mean Differenz: -8,7 (95 %-KI [-15,2; -2,3]), $p = 0,0086$) und der Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühlen in Händen oder Füßen (LS-Mean Differenz: -17,7 (95 %-KI [-27,4; -8,0]), $p = 0,0006$), Schmerzen (LS-Mean Differenz: -9,7 (95 %-KI [-16,3; -3,0]), $p = 0,0046$) sowie der Frequenz von Schmerzen (LS-Mean Differenz: -7,6 (95 %-KI [-14,4; -0,7]), $p = 0,0305$) und Muskelschmerzen (LS-Mean Differenz: -6,7 (95 %-KI [-12,7; -0,7]), $p = 0,0290$).

Für die drei Skalen Schweregrad von Wunden, offenen Stellen in Mund oder Hals und Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen sowie der Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühle in Händen oder Füßen lagen diese im klinisch relevanten Bereich gemäß Hedges 'g. Für die übrigen Attribute zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7.3 Endpunkt „FACT-G GP5“ – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – RCT

Studie	Operationalisierung
Codebreak 200	<p>Das Einzelitem GP5, zugehörig zur Subskala körperliches Wohlbefinden, erhebt die hervorgerufenen Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“). Die Bewertung erfolgt anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen.</p> <p><u>Zensierungen</u></p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunktes im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Die präspezifizierten Analysen sind im separaten Anhang 4-G enthalten.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Erhebung des FACT-G GP5 erfolgt an Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der G-BA Modulvorlage ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt FACT-G GP5 wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des PRO-Analyse-Set ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn ○ Mittlere Änderung der Punktzahl über den gesamten Studienverlauf verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM ○ Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (präspezifizierte Analyse inkl. Tod als Ereignis) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Anhang 4-G) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für den FACT-G GP5 wurde keine Sensitivitätsanalyse geplant und durchgeführt.</p>
<p>FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c, Amgen 2021b]</p>	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-G GP5“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CodeBreak 200	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CodeBreak 200 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes FACT-G GP5 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %; siehe Tabelle 4-77), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-G GP5 wird daher mit hoch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-GP5 in der Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Baseline	170	153 (90,0)	159	133 (83,6)
Zyklus 2 Tag 1	162	148 (91,4)	128	112 (87,5)
Zyklus 3 Tag 1	141	132 (93,6)	104	100 (96,2)
Zyklus 4 Tag 1	125	115 (92,0)	77	74 (96,1)
Zyklus 5 Tag 1	98	94 (95,9)	66	63 (95,5)
Zyklus 6 Tag 1	91	87 (95,6)	51	48 (94,1)
Zyklus 7 Tag 1	79	78 (98,7)	42	39 (92,9)
Zyklus 8 Tag 1	73	71 (97,3)	34	34 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	61	60 (98,4)	26	24 (92,3)
Zyklus 10 Tag 1	60	58 (96,7)	22	18 (81,8)
Zyklus 11 Tag 1	58	57 (98,3)	17	16 (94,1)
Zyklus 12 Tag 1	55	52 (94,5)	13	12 (92,3)
Zyklus 13 Tag 1	48	46 (95,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	45	44 (97,8)	11	11 (100,0)
Zyklus 15 Tag 1	40	39 (97,5)	7	7 (100,0)
Zyklus 16 Tag 1	39	39 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	32	32 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	31	30 (96,8)	6	6 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	30	30 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	27	27 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	24	23 (95,8)	4	4 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	22	22 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 23 Tag 1	19	18 (94,7)	3	3 (100,0)
Zyklus 24 Tag 1	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	11	11 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 26 Tag 1	9	9 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 27 Tag 1	7	7 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	6	6 (100,0)	1	1 (100,0)

Zeitpunkt	Sotorasib		Docetaxel	
	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in Behandlung ^a zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Zyklus 29 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 30 Tag 1	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Sicherheitsnachbeobachtung	14	12 (85,7)	32	28 (87,5)

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes am Leben waren und die Therapie fortführten.
FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5;
PRO: Patientenberichteter Endpunkt.
Quelle: [Amgen 2022w]

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
FACT-G GP5	163	92 (56,4)	2,8 [2,2; 3,6]	128	96 (75,0)	1,4 [0,8; 1,4]	0,52 [0,38; 0,70]	< 0,0001

Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.
b: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.
FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Quelle: [Amgen 2022x]

Der Behandlungsunterschied anhand des FACT-G GP5 verdeutlicht, dass das Risiko für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der durch die Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel um 48,0 % reduziert ist (siehe Tabelle 4-78). Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR: 0,52 (95 %-KI [0,38; 0,70]), $p < 0,0001$; siehe Abbildung 119).

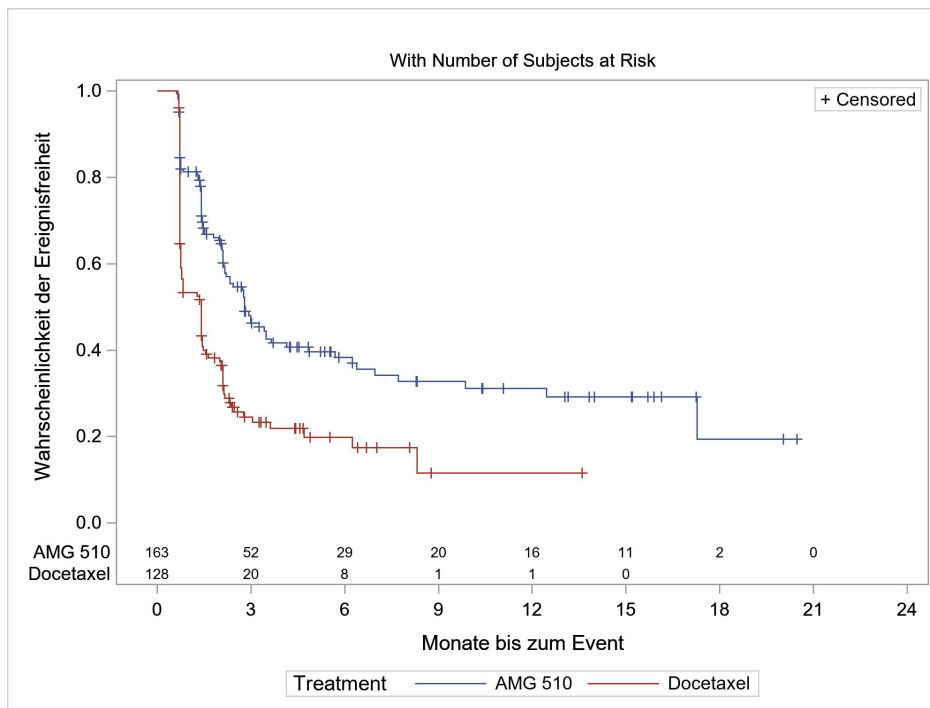


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für FACT-G GP5 in der Studie CodeBreak 200 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

Quelle: [Amgen 2022x]

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	N ^a	Mittelwert (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE)	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI]
FACT-G GP5	146	9,2 (19,5)	5,4 (2,0)	112	7,4 (18,6)	26,0 (2,5)	-20,6 [-25,8; -15,4] p < 0,0001	-1,0 [-1,2; -0,7]
Datenschnitt: 02.08.2022; Data Snapshot: 23.08.2022 a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung b: Der p-Wert basiert auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen mit Baseline als Kovariate und den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. > 2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein). FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung. Quelle: [Amgen 2022y]								

In der Studie CodeBreak 200 zeigte sich anhand des MMRM-Modells ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied für Sotorasib gegenüber Docetaxel (LS-Mean Differenz: -20,6 (95 %-KI [-25,8; -15,4]), $p < 0,0001$) hinsichtlich des FACT-G GP5.

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

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

Mit der Studie CodeBreak 200 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Gesamtüberleben	PFS	Ansprechen	Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
Alter ^a	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Geschlecht ^b	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Region-1 ^c	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Region-2 ^d						
ECOG PS ^e	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	●	●	●/○	●/○	●/○	○
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Ethnic-2 ^j	●	●	●/○	●/○	●/○	○
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	●	●	●/○	●/○	●/○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ●/○ Nur für ausgewählte Skalen / Bestandteile a priori geplant, Subgruppenanalysen zu den übrigen Skalen / Bestandteilen wurden post-hoc durchgeführt.</p> <p>a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentralnervensystem. Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]</p>						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität (PFS und Ansprechen) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Gesamtüberleben	PFS	ORR	DCR	DOR	ZNS-Rezidiv ^l
Alter ^a	0,93	0,95	0,69	0,60	0,83	n. a.
Geschlecht ^b	0,90	0,74	0,66	0,11	0,60	n. a.
Region-1 ^c	0,91	0,38	0,55	0,46	n. a.	n. a.
Region-2 ^d	0,79	0,20	0,62	0,41	n. a.	n. a.
ECOG PS ^e	0,65	0,65	0,38	0,72	n. a.	n. a.
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,82	0,47	0,12	0,44	n. a.	n. a.
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,54	0,30	0,54	0,080	n. a.	n. a.
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,85	0,83	0,82	0,93	n. a.	n. a.
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,11	0,95	0,28	0,48	n. a.	n. a.
Ethnie-2 ^j	0,78	0,53	0,75	0,064	n. a.	n. a.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,99	0,78	0,75	0,21	n. a.	n. a.
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.</p> <p>a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>l: Insgesamt sind nur 12 Ereignisse eines ZNS-Rezidivs eingetreten, sodass das Kriterien für die Berechnung von Interaktionswerten binärer Analysen auf Basis der geringen Ereigniszahlen nach Aufteilung auf die Subgruppen (< 10 Ereignisse) nicht erfüllt war.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; ZNS: Zentralnervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022i, Amgen 2022l, Amgen 2022r, Amgen 2022s, Amgen 2022t]</p>						

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	EORTC QLQ-C30							
	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Atemnot	Insomnie	Appetitverlust	Obstipation	Diarrhö
Alter ^a	0,3134	0,4429	0,9429	0,4636	0,1741	0,9306	0,4220	0,5770
Geschlecht ^b	0,8350	0,0202	0,1599	0,0402	0,2252	0,1309	0,3707	0,3770
Region-1 ^c	0,4396	0,5132	0,5487	0,6756	0,6898	0,6182	0,9091	0,9546
Region-2 ^d	0,4055	0,3778	0,2753	0,5156	0,3530	0,6544	0,8854	0,8508
ECOG PS ^e	0,7488	0,3573	0,6217	0,3142	0,9039	0,0526	0,8029	0,7069
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,8222	0,0570	0,3238	0,1885	0,1562	0,8612	0,5899	0,2820
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,6556	0,3998	0,4838	0,3393	0,1568	0,2268	0,5096	0,3072
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,1147	0,2268	0,7857	0,7784	0,1887	0,0660	0,9851	0,0084
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,5436	0,0257	0,8604	0,4090	0,4268	0,2774	0,6175	0,3128
Ethnie-2 ^j	0,5401	0,2520	0,0757	0,5569	0,3785	0,9632	0,2075	0,5275
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,6806	0,4497	0,7254	0,8213	0,6744	0,6120	0,7819	0,5323
Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]								

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	EORTC QLQ-LC13										
	Dysphagie	Dyspnoe	Haarausfall	Husten	Periphere Neuropathie	Schmerzen (Arm/Schulter)	Schmerzen (andere)	Schmerzen (Thorax)	Wirksamkeit der Schmerzmedikation	Wunder Mund	Bluthusten
Alter ^a	0,8544	0,4117	0,6241	0,7787	0,8496	0,4626	0,2233	0,8100	0,8621	0,6168	0,6757
Geschlecht ^b	0,9284	0,5830	0,0690	0,4884	0,8206	0,8715	0,1664	0,4476	0,8583	0,1518	0,8018
Region-1 ^c	0,5448	0,3746	0,6900	0,5290	0,5665	0,1927	0,7532	0,3693	0,2536	0,2538	0,8306
Region-2 ^d	0,5174	0,3395	0,3897	0,4852	0,5706	0,3617	0,4649	0,7853	0,2798	0,5358	0,6368
ECOG PS ^e	0,4933	0,8685	0,7511	0,0111	0,5060	0,2263	0,6956	0,6872	0,3365	0,0643	0,4655
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,2102	0,2854	0,1586	0,8065	0,6081	0,3749	0,4686	0,3004	0,7141	0,6093	0,2506
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,5600	0,9875	0,6502	0,5270	0,9855	0,4424	0,8044	0,1192	0,7847	0,6670	0,3968
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,4321	0,1319	0,0379	0,7635	0,1509	0,2338	0,0614	0,8817	0,3103	0,1289	0,0373
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,4126	0,4589	0,3445	0,2287	0,0349	0,5833	0,9659	0,6610	0,2871	0,5076	0,0458
Ethnie-2 ^j	0,8465	0,1813	0,7194	0,7269	0,2682	0,1753	0,7585	0,4841	0,2453	0,6609	0,6818
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,3585	0,4057	0,5866	0,9970	0,1290	0,6027	0,7841	0,9494	0,3982	0,6369	0,7677
Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]											

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Symptomatik (EQ-5D VAS, PGI-C, BPI-SF) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	PGI-C				BPI-SF		
	EQ-5D VAS	Husten	Brustschmerz	Atemnot	Mittlere Schmerzintensität	Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden	Mittlere Beeinträchtigung durch den Schmerz
Alter ^a	0,2256	0,2544	n. a.	0,5754	0,4242	0,9710	0,1887
Geschlecht ^b	0,4287	n. b.	n. a.	0,0207	0,3119	0,3718	0,7908
Region-1 ^c	0,8432	n. b.	n. a.	n. b.	0,6722	0,7590	0,9728
Region-2 ^d	0,9404	n. b.	n. a.	0,5905	0,6615	0,4943	0,9252
ECOG PS ^e	0,3516	0,1007	n. a.	0,5539	0,4220	0,2372	0,5835
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,3538	0,7592	n. b.	0,5910	0,7319	0,3071	0,7997
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,5013	0,4296	n. a.	0,9011	0,8987	0,5765	0,7457
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,3916	0,7643	n. a.	0,9176	0,9047	0,1024	0,6405
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,5210	n. a.	n. a.	0,1342	0,8064	0,6001	0,3174
Ethnie-2 ^j	0,2503	n. b.	n. a.	n. b.	0,7110	0,1976	0,3770
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,7625	0,4942	n. a.	0,1226	0,3989	0,4687	0,9830
<p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PGI-C: Patient Global Impression of Change; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>							

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	EORTC QLQ-C30					
	Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter ^a	0,1729	0,1702	0,2022	0,0155	0,4682	0,2565
Geschlecht ^b	0,0028	0,1185	0,6971	0,1078	0,3574	0,6548
Region-1 ^c	0,8859	0,6060	0,6071	0,9293	0,8861	0,1121
Region-2 ^d	0,8448	0,5460	0,4414	0,6564	0,9736	0,0387
ECOG PS ^e	0,8071	0,4555	0,9828	0,0291	0,1623	0,3941
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,1324	0,5323	0,8746	0,8110	0,0666	0,9566
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,5591	0,4049	0,0839	0,3295	0,1580	0,3785
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,6009	0,8501	0,5859	0,1603	0,1028	0,0396
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,3907	0,2016	0,2640	0,2292	0,2447	0,5448
Ethnie-2 ^j	0,4634	0,4616	0,0496	0,9377	0,5996	0,0019
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,3317	0,8077	0,4516	0,4761	0,1683	0,8865
Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]						

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (Gesamtraten und Gesamtraten ohne Progressionsereignisse) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	SUE	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	UE ohne Progressionsereignisse	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	SUE ohne Progressionsereignisse
Alter ^a	0,70	0,46	0,40	0,51	0,60	0,50	0,42
Geschlecht ^b	0,97	0,87	0,75	0,56	0,97	0,61	0,83
Region-1 ^c	0,060	0,29	0,20	0,26	0,067	0,34	0,23
Region-2 ^d	0,031	0,18	0,072	0,14	0,038	0,24	0,088
ECOG PS ^e	0,20	0,25	0,50	0,41	0,24	0,32	0,58
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,052	0,15	0,027	0,73	0,067	0,22	0,034
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,84	0,67	0,91	0,19	0,85	0,69	1,00
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,61	0,88	0,94	0,49	0,69	0,92	0,91
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,37	0,43	0,85	0,49	0,35	0,31	0,93
Ethnie-2 ^j	0,021	0,28	0,10	0,51	0,024	0,34	0,11
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,72	0,30	0,52	0,77	0,75	0,49	0,76
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.</p> <p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.</p> <p>a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022z, Amgen 2022aa, Amgen 2022ab, Amgen 2022ac, Amgen 2022ah, Amgen 2022ai, Amgen 2022aj]</p>							

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (AESI) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Lebertoxizität			Nierentoxizität			Pneumonie		
	UE	Schwere UE	SUE	UE	Schwere UE	SUE	UE	Schwere UE	SUE
Alter ^a	0,69	n. b.	n. a.	0,86	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Geschlecht ^b	0,64	n. b.	n. a.	0,54	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Region-1 ^c	n. b.	n. b.	n. a.	0,30	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Region-2 ^d	0,64	0,36	n. a.	0,13	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
ECOG PS ^e	0,30	0,91	n. a.	0,87	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,12	n. b.	n. b.	0,18	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,92	n. b.	n. a.	0,70	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,91	0,82	n. a.	0,29	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,44	n. b.	n. a.	0,11	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Ethnie-2 ^j	0,91	n. b.	n. a.	0,59	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,13	n. b.	n. a.	0,49	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.

Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.

a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2

AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Quelle: [Amgen 2022an, Amgen 2022ao, Amgen 2022ap]

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Leber und Gallenerkrankung	Untersuchungen		
	Gesamt (SOC)	Anämie (PT)	Neutropenie (PT)	Obstipation (PT)	Stomatitis (PT)	Gesamt (SOC)	Erhöhte ALT (PT)	Erhöhte AST (PT)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)
Alter ^a	0,18	1,00	n. a.	0,006	0,35	0,70	n. b.	n. b.	0,74
Geschlecht ^b	0,43	0,36	0,50	0,40	0,69	n. b.	n. b.	n. b.	0,13
Region-1 ^c	0,42	0,55	n. b.	0,30	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. a.
Region-2 ^d	0,37	0,51	0,85	0,14	0,21	0,53	n. b.	n. b.	n. a.
ECOG PS ^e	0,62	0,31	0,89	0,68	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,29
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,21	0,053	0,60	0,86	0,44	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,38	0,56	0,34	0,57	0,81	0,48	n. b.	n. b.	n. a.
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,57	0,99	n. a.	0,80	n. b.	0,34	n. b.	n. b.	n. a.
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,56	0,41	n. a.	0,53	n. b.	n. a.	n. b.	n. b.	n. a.
Ethnie-2 ^j	0,25	0,37	0,82	0,071	0,34	0,42	n. b.	n. b.	n. b.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,47	0,16	n. b.	0,79	n. b.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.</p> <p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.</p> <p>a: $< 65, \geq 65$ Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: $< 1\%, \geq 1\%; < 50\%, \geq 50\%$; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p>									

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

Subgruppe	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Leber und Gallenerkrankung	Untersuchungen		
	Gesamt (SOC)	Anämie (PT)	Neutropenie (PT)	Obstipation (PT)	Stomatitis (PT)	Gesamt (SOC)	Erhöhte ALT (PT)	Erhöhte AST (PT)	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]									

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)

Subgruppe	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
	Gesamt (SOC)	Asthenie (PT)	Brustschmerz (PT)	Fatigue (PT)	Unwohlsein (PT)	Schleimhautentzündung (SOC)	Peripheres Ödem (PT)	Fieber (PT)
Alter ^a	0,013	0,22	n. a.	0,73	n. a.	n. a.	n. b.	0,021
Geschlecht ^b	0,49	0,15	n. a.	0,96	n. a.	n. a.	0,41	0,27
Region-1 ^c	0,51	n. b.	n. b.	0,81	n. b.	n. b.	0,97	0,38
Region-2 ^d	0,33	n. b.	0,31	0,63	0,75	n. b.	0,87	0,52
ECOG PS ^e	0,003	0,11	n. b.	0,19	n. a.	n. a.	0,44	0,20
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,45	0,35	n. b.	0,53	0,28	n. b.	0,92	0,54
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,91	0,80	n. b.	0,14	n. a.	n. a.	0,57	0,50
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,49	0,27	0,72	0,13	n. a.	n. a.	0,76	0,33
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,24	0,37	n. a.	0,10	n. a.	n. a.	0,82	0,26
Ethnie-2 ^j	0,31	n. b.	n. b.	0,81	n. a.	n. b.	n. b.	0,38
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,46	0,57	n. a.	0,92	n. a.	n. a.	0,79	0,21
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.</p> <p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.</p> <p>a: $< 65, \geq 65$ Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: $< 1\%, \geq 1\%; < 50\%, \geq 50\%$; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]</p>								

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)

Subgruppe	Erkrankungen des Nervensystems			Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Erkrankungen der Niere und der Harnwege
	Gesamt (SOC)	Dysgeusie (PT)	Periphere Neuropathie (PT)	Gesamt (SOC)	Pneumonie (PT)	Myalgie (PT)	Gesamt (SOC)
Alter ^a	0,43	n. b.	n. b.	0,040	0,32	0,90	0,90
Geschlecht ^b	0,87	n. a.	n. a.	0,067	0,71	0,66	0,47
Region-1 ^c	0,27	n. b.	n. b.	0,58	n. b.	0,43	0,98
Region-2 ^d	0,16	n. b.	n. b.	0,30	n. b.	0,20	0,86
ECOG PS ^e	0,22	n. b.	n. a.	0,45	0,33	0,23	0,66
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,92	0,40	n. b.	0,20	0,008	0,26	0,51
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,59	n. b.	n. b.	0,71	0,92	0,075	n. b.
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,30	0,35	n. a.	0,83	0,98	0,36	0,26
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,046	n. a.	n. a.	0,74	0,27	n. a.	n. b.
Ethnie-2 ^j	0,064	n. b.	n. b.	0,46	n. b.	0,20	0,94
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,10	n. a.	n. a.	0,34	n. a.	0,89	0,22
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.</p> <p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.</p> <p>a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: $< 1\%$, $\geq 1\%$; $< 50\%$, $\geq 50\%$; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p>							

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

Subgruppe	Erkrankungen des Nervensystems			Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Erkrankungen der Niere und der Harnwege
	Gesamt (SOC)	Dysgeusie (PT)	Periphere Neuropathie (PT)	Gesamt (SOC)	Pneumonie (PT)	Myalgie (PT)	Gesamt (SOC)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]							

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)

Subgruppe	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
	Gesamt (SOC)	Husten (PT)	Gesamt (SOC)	Alopezie (PT)
Alter ^a	0,43	0,29	0,97	0,89
Geschlecht ^b	0,74	0,87	0,99	0,47
Region-1 ^c	0,68	0,27	0,62	n. b.
Region-2 ^d	0,52	0,47	0,34	n. b.
ECOG PS ^e	0,63	0,42	0,58	n. b.
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,22	0,74	0,49	n. b.
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,93	0,40	0,054	0,23
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,89	0,92	0,64	n. b.
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,24	0,20	0,002	n. b.
Ethnie-2 ^j	0,44	0,53	0,67	n. b.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,46	0,061	0,32	n. b.

Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.

Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben.

a: < 65 , ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: $< 1\%$, $\geq 1\%$; $< 50\%$, $\geq 50\%$; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)
	Gesamt (SOC)	Gesamt (SOC)	Diarrhö (PT)	Fatigue (PT)	Gesamt (SOC)	Pneumonie (PT)	Gesamt (SOC)
Alter ^a	0,37	0,12	0,53	n. a.	0,037	n. a.	0,40
Geschlecht ^b	0,43	0,64	0,18	n. a.	0,23	n. a.	0,32
Region-1 ^c	0,65	0,37	0,28	n. a.	0,92	n. a.	0,69
Region-2 ^d	0,39	0,61	0,15	n. b.	0,70	n. a.	0,50
ECOG PS ^e	0,28	n. b.	n. b.	n. b.	0,65	n. a.	n. b.
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,44	0,59	0,94	n. a.	0,73	n. a.	0,36
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,72	0,28	0,45	n. a.	0,29	n. a.	0,27
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,16	0,31	0,24	0,92	0,89	n. a.	0,98
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	1,00	0,10	0,50	n. a.	0,83	n. a.	0,48
Ethnie-2 ^j	0,17	0,98	0,56	n. b.	0,95	n. a.	n. b.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	n. b.	n. b.	n. b.	n. a.	0,64	n. a.	0,23
Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben. Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja,							

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

Subgruppe	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)
	Gesamt (SOC)	Gesamt (SOC)	Diarrhö (PT)	Fatigue (PT)	Gesamt (SOC)	Pneumonie (PT)	Gesamt (SOC)
nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2023e]							

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)
	Gesamt (SOC)	Gesamt (SOC)	Pneumonie (PT)	Gesamt (SOC)
Alter ^a	n. a.	0,55	n. a.	0,51
Geschlecht ^b	n. a.	0,44	n. a.	0,22
Region-1 ^c	n. b.	n. b.	n. a.	0,80
Region-2 ^d	n. b.	0,70	n. b.	0,71
ECOG PS ^e	n. a.	0,81	n. a.	n. b.
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,17	0,78	n. a.	0,50
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	n. a.	0,56	n. a.	0,25
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	n. a.	0,95	n. a.	0,82
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	n. a.	0,86	n. a.	0,49
Ethnie-2 ^j	n. a.	0,89	n. b.	n. b.
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	n. a.	0,94	n. a.	0,29

Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.

a: < 65 , ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: $< 1\%$, $\geq 1\%$; $< 50\%$, $\geq 50\%$; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n. a.: Nicht anwendbar (bei < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); n. b.: Nicht berechenbar (z. B. durch null Ereignisse innerhalb eines Behandlungsarmes); PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Quelle: [Amgen 2023g]

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	Schweregrad von						
	Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals	rissigen Mundwinkeln	juckender Haut	Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	Schmerzen	Muskelschmerzen	Gelenkschmerzen
Alter ^a	0,0897	0,3101	0,4334	0,4998	0,4409	0,3086	0,6977
Geschlecht ^b	0,1544	0,1062	0,9676	0,7411	0,2111	0,0725	0,0326
Region-1 ^c	0,8875	0,9420	0,2977	0,9169	0,7471	0,0624	0,3051
Region-2 ^d	0,7782	0,8943	0,1342	0,6970	0,6659	0,5396	0,1737
ECOG PS ^e	0,0399	0,6900	0,3280	0,1874	0,0897	0,4671	0,7982
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,9735	0,9320	0,2404	0,0918	0,2188	0,1516	0,6239
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,9996	0,8958	0,7161	0,6138	0,9798	0,0842	0,4462
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,2959	0,6342	0,1829	0,1028	0,4031	0,5003	0,9761
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,8526	0,2268	0,6510	0,0422	0,3275	0,9027	0,2383
Ethnie-2 ^j	0,8922	0,9822	0,3268	0,9251	0,9922	0,4348	0,1140
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,0539	0,6678	0,0030	0,2378	0,3085	0,1784	0,0533
Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]							

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)

Subgruppe	Beeinträchtigung durch				
	Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals	Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen	Schmerzen	Muskelschmerzen	Gelenkschmerzen
Alter ^a	n. a.	0,9704	0,5105	0,7915	0,3424
Geschlecht ^b	n. a.	0,4575	0,5686	0,1411	0,3986
Region-1 ^c	n. a.	0,2815	0,1811	0,3858	n. a.
Region-2 ^d	0,3431	0,8374	0,0855	0,6077	0,7322
ECOG PS ^e	0,5754	0,2367	0,9325	0,2644	0,4217
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	n. b.	0,8824	0,9828	0,4050	0,4754
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,7036	0,4081	0,5884	0,2399	0,9832
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	n. a.	0,4707	0,5406	0,5195	0,8440
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	n. a.	0,8379	0,4348	0,8284	0,9658
Ethnie-2 ^j	0,4704	n. a.	0,2248	0,3302	0,1009
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	n. a.	0,3593	0,5628	0,4822	0,1554
a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]					

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit (PRO-CTCAE) für die Studie CodeBreak 200 (Fortsetzung)

Subgruppe	Frequenz von		
	Schmerzen	Muskelschmerzen	Gelenkschmerzen
Alter ^a	0,6339	0,7876	0,0133
Geschlecht ^b	0,3064	0,4476	0,2739
Region-1 ^c	0,9778	0,6027	0,0954
Region-2 ^d	0,9016	0,4358	0,0371
ECOG PS ^e	0,8554	0,5715	0,4730
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,6248	0,0329	0,0797
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,1820	0,3072	0,3920
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,5232	0,2386	0,6998
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,9740	0,2458	0,1168
Ethnie-2 ^j	0,7352	0,4983	0,0190
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,1326	0,5870	0,3544
<p>Signifikante Effektmodifikationen sind mit Fettdruck hervorgehoben. a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PRO-CTCAE: Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: [Amgen 2022az]</p>			

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit (FACT-G GP5) für die Studie CodeBreak 200

Subgruppe	FACT-G GP5
Alter ^a	0,4194
Geschlecht ^b	0,5830
Region-1 ^c	0,1865
Region-2 ^d	0,8404
ECOG PS ^e	0,8673
Lebermetastasen bei Studienbeginn ^f	0,3608
Vorgeschichte einer Beteiligung des ZNS ^g	0,4494
Knochenmetastasen bei Studienbeginn ^h	0,9846
PD-L1-Proteinexpression ⁱ	0,2997
Ethnie-2 ^j	0,7908
Anzahl an vorherigen Therapielinien ^k	0,3042
<p>a: < 65, ≥ 65 Jahre; b: Männlich, weiblich; c: Nordamerika, Europa, Rest der Welt; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: 0, 1; f: Ja, nein; g: Ja, nein; h: Ja, nein; i: < 1 %, ≥ 1 %; < 50 %, ≥ 50 %; j: Asiatisch, nicht asiatisch; k: 1, 2, > 2</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>	

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) werden nachfolgend die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalysen dargestellt (Tabelle 4-81 bis Tabelle 4-97). Die statistisch signifikanten Interaktionen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden zusammenfassend aufgeführt (Tabelle 4-98 bis Tabelle 4-106).

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da mit der Studie CodeBreak 200 nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen								
Geschlecht								
Weiblich	58	34 (58,6)	2,9 [2,1; 7,6]	53	22 (41,5)	5,6 [3,7; n. e.]	1,3 [0,7; 2,4]	0,3818
Männlich	102	35 (34,3)	11,7 [6,2; n. e.]	77	34 (44,2)	5,6 [2,8; 11,6]	0,5 [0,3; 0,9]	0,0104
Interaktions-p-Wert^c								0,0202
PD-L1 Proteinexpression								
< 1 %	53	18 (34,0)	n. e. [6,3; n. e.]	43	24 (55,8)	4,1 [1,4; 5,7]	0,4 [0,2; 0,9]	0,0139
≥ 1 % und < 50 %	43	19 (44,2)	7,6 [2,1; n. e.]	50	15 (30,0)	8,5 [4,1; n. e.]	1,5 [0,7; 3,1]	0,2471
≥ 50 %	57	28 (49,1)	5,6 [3,3; 14,7]	29	13 (44,8)	9,9 [2,1; n. e.]	0,9 [0,5; 2,0]	0,8876
Interaktions-p-Wert^c								0,0257
Atemnot								
Geschlecht								
Weiblich	58	32 (55,2)	3,5 [2,1; 11,1]	53	25 (47,2)	5,0 [2,1; n. e.]	1,1 [0,6; 2,0]	0,6510
Männlich	102	40 (39,2)	13,1 [6,9; n. e.]	77	43 (55,8)	2,8 [2,1; 4,6]	0,5 [0,3; 0,8]	0,0022
Interaktions-p-Wert^c								0,0402
Diarrhö								
Knochenmetastasen bei Studienbeginn								
Nein	86	54 (62,8)	2,3 [2,1; 3,5]	78	34 (43,6)	9,9 [2,8; n. e.]	1,6 [1,0; 2,5]	0,0366
Ja	74	40 (54,1)	2,8 [1,5; 9,4]	52	30 (57,7)	2,1 [1,4; 4,4]	0,6 [0,4; 1,1]	0,0807
Interaktions-p-Wert^c								0,0084

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
<p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. > 2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert beruht auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. > 2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>								

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Merkmale Geschlecht, PD-L1 Proteinexpression und Knochenmetastasen bei Studienbeginn jeweils eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Die beobachteten Interaktionen zeigten sich nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Hinsichtlich des Symptoms Übelkeit und Erbrechen konnte eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht und PD-L1 Proteinexpression festgestellt werden. Während für männliche Studienteilnehmer ein signifikanter Effekt für Sotorasib vorlag, zeigte sich für die weiblichen Studienteilnehmerinnen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Bezug auf das Merkmal PD-L1 Proteinexpression ergab sich für den Expressionsstatus < 1 % ein signifikanter Effekt für Sotorasib. Innerhalb der anderen beiden Subgruppenkategorien konnte kein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Für das Symptom Atemnot zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation für das Geschlecht. Während für männliche Studienteilnehmer ein signifikanter Effekt für Sotorasib vorlag, zeigte sich für die weiblichen Studienteilnehmerinnen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Symptom Diarrhö ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Knochenmetastasen bei Studienbeginn. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ohne Knochenmetastasen zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten unter Sotorasib für eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte. Für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit Knochenmetastasen bei Studienbeginn konnte ein positiver Trend für Sotorasib festgestellt werden.

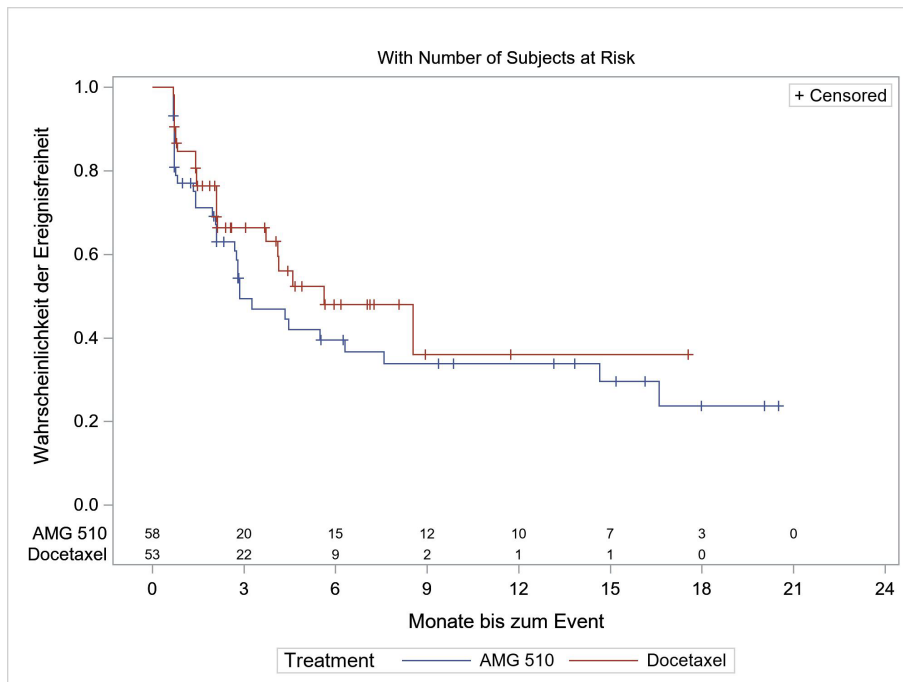


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)

Quelle: [Amgen 2022az]

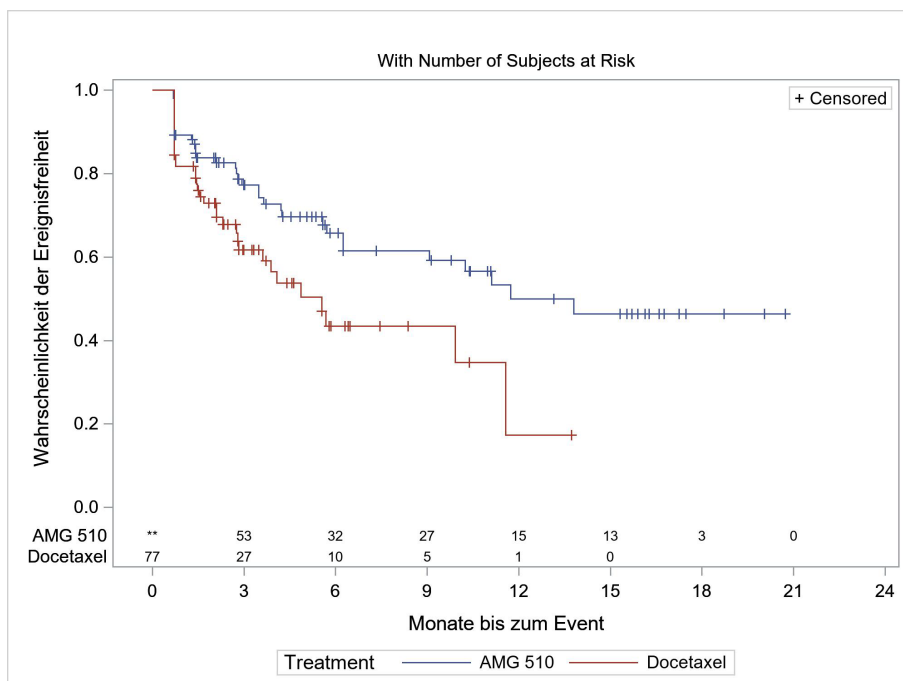


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)

Quelle: [Amgen 2022az]

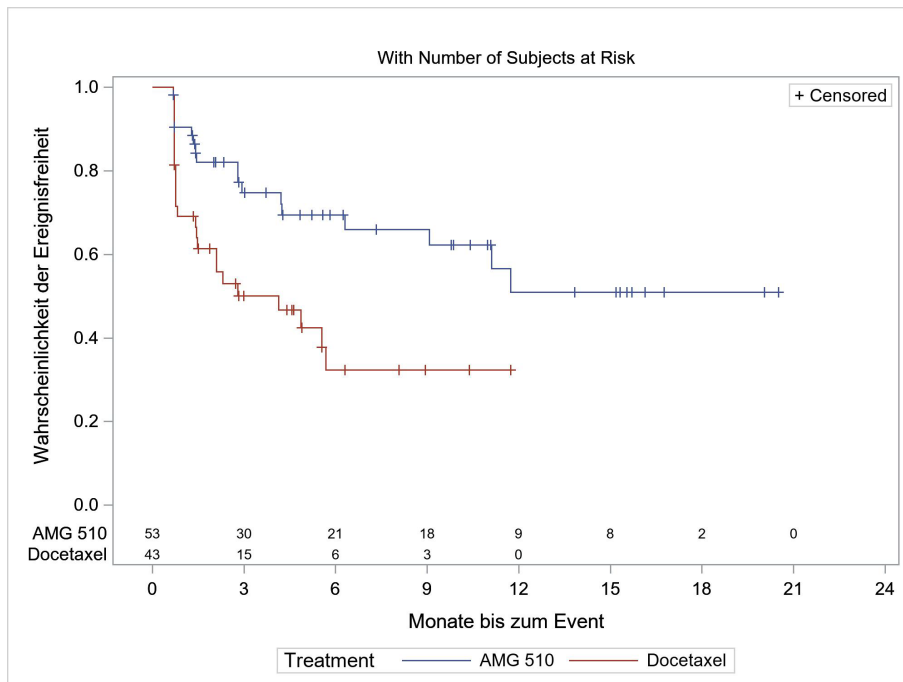


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

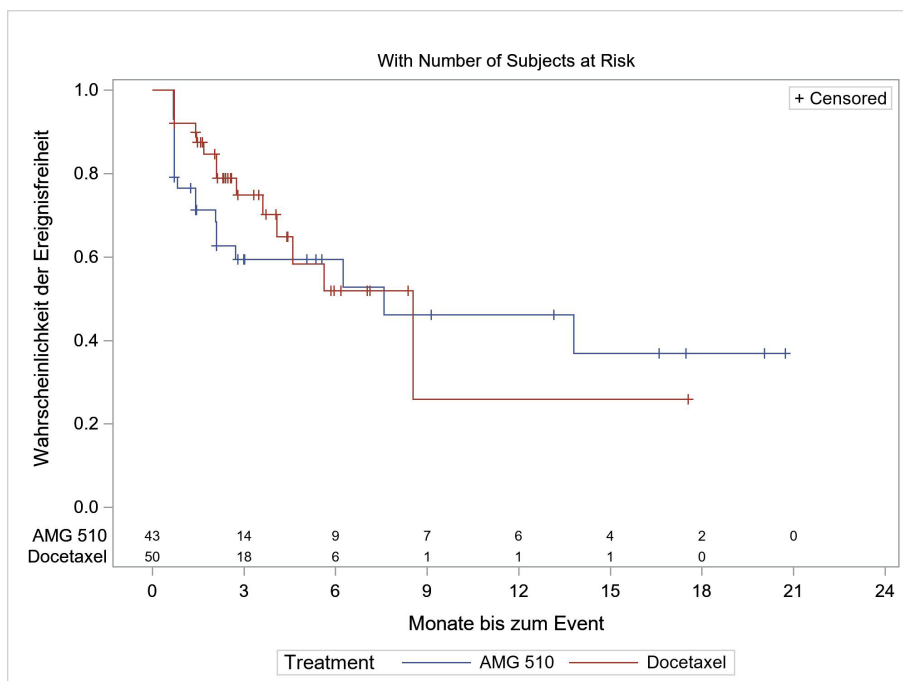


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

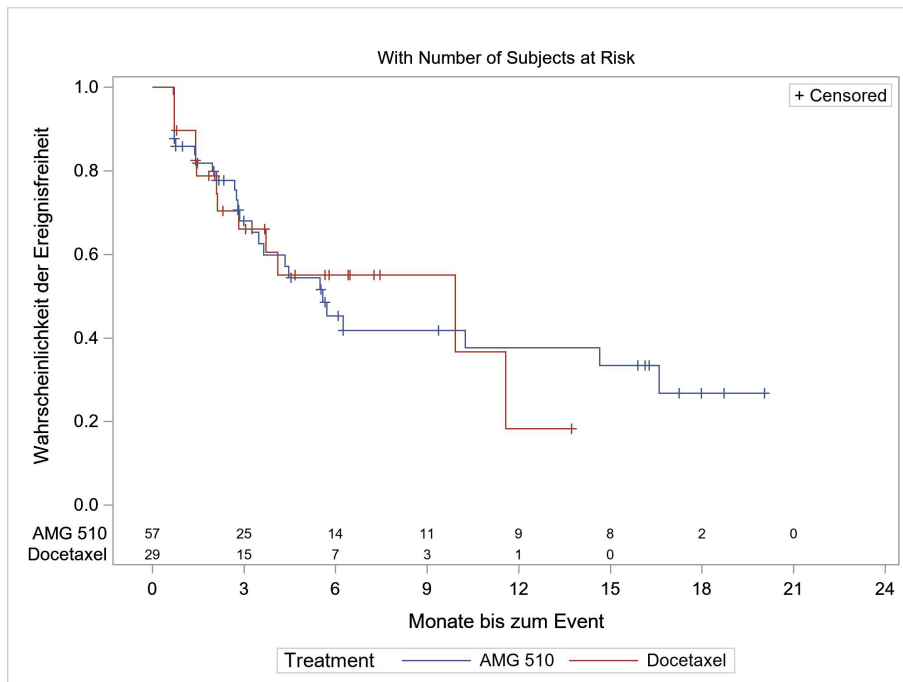


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

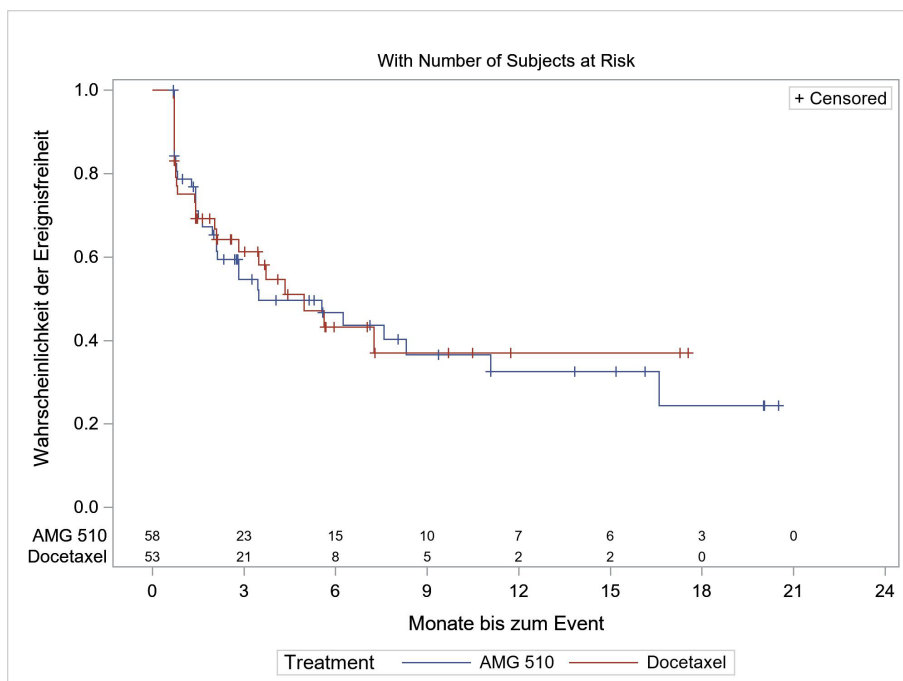


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)

Quelle: [Amgen 2022az]

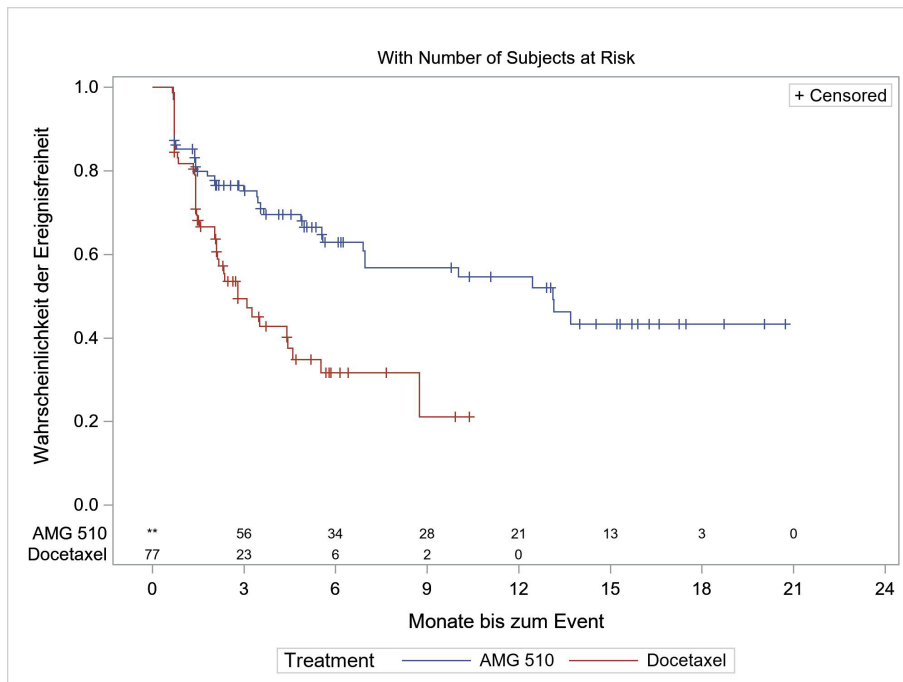


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)

Quelle: [Amgen 2022az]

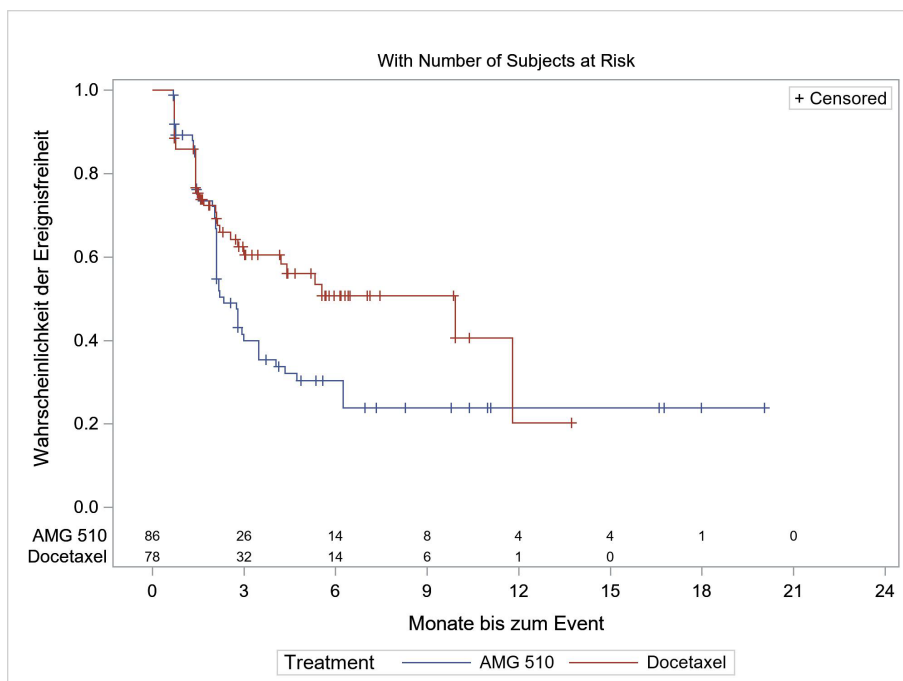


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022az]

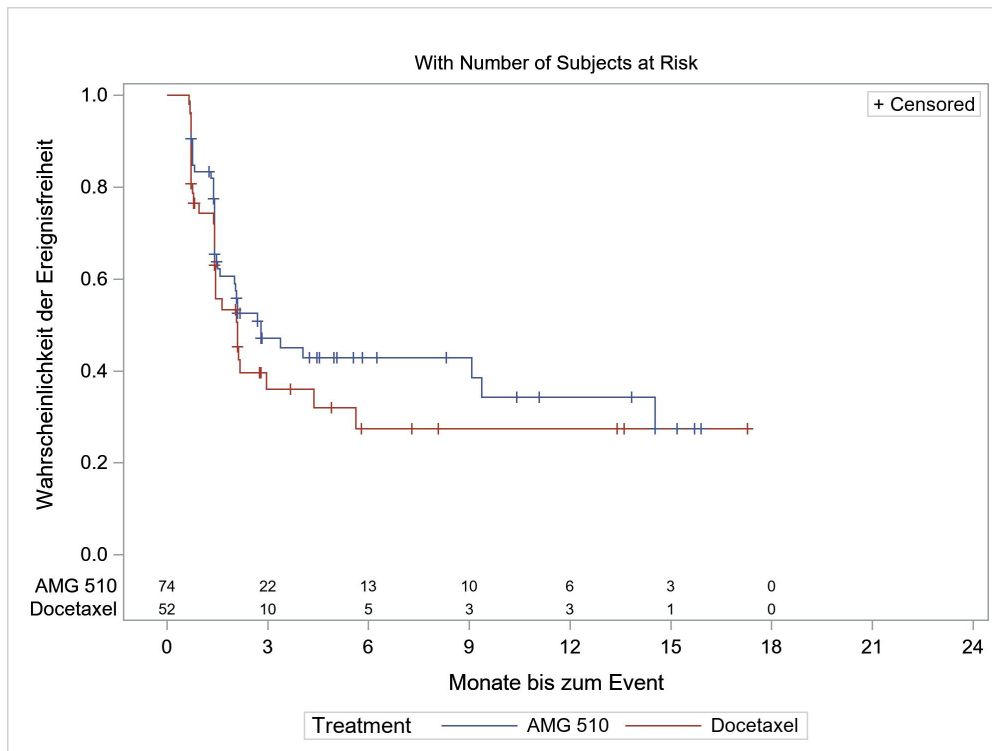


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022az]

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Haarausfall								
Knochenmetastasen bei Studienbeginn								
Nein	86	22 (25,6)	n. e. [19,4; n. e.]	76	66 (86,8)	0,8 [0,7; 1,4]	0,1 [0,1; 0,2]	< 0,0001
Ja	72	10 (13,9)	n. e. [14,7; n. e.]	48	44 (91,7)	0,7 [0,7; 0,8]	0,0 [0,0; 0,1]	< 0,0001
Interaktions-p-Wert^c								0,0379
Husten								
ECOG PS								
0	55	13 (23,6)	19,4 [16,6; n. e.]	51	25 (49,0)	4,4 [2,8; n. e.]	0,3 [0,1; 0,6]	0,0006
1	103	39 (37,9)	11,2 [5,6; 14,5]	73	27 (37,0)	n. e. [2,8; n. e.]	0,7 [0,4; 1,2]	0,2457
Interaktions-p-Wert^c								0,0111
Periphere Neuropathie								
PD-L1 Proteinexpression								
< 1 %	52	17 (32,7)	n. e. [5,9; n. e.]	41	27 (65,9)	3,5 [1,6; 5,6]	0,4 [0,2; 0,8]	0,0101
≥ 1 % und < 50 %	42	22 (52,4)	5,6 [3,0; 8,5]	47	18 (38,3)	4,4 [3,2; n. e.]	1,3 [0,6; 2,5]	0,5021
≥ 50 %	57	21 (36,8)	12,2 [3,5; n. e.]	28	15 (53,6)	3,7 [2,1; n. e.]	0,6 [0,3; 1,3]	0,1762
Interaktions-p-Wert^c								0,0349
Bluthusten								
Knochenmetastasen bei Studienbeginn								
Nein	86	13 (15,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	76	12 (15,8)	n. e. [9,9; n. e.]	0,6 [0,3; 1,5]	0,2747
Ja	72	5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	48	9 (18,8)	n. e. [7,9; n. e.]	0,2 [0,0; 0,8]	0,0102
Interaktions-p-Wert^c								0,0373

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Bluthusten								
PD-L1 Proteinexpression								
< 1 %	52	11 (21,2)	n. e. [11,1; n. e.]	41	10 (24,4)	n. e. [6,9; n. e.]	0,8 [0,3; 1,9]	0,5483
≥ 1 % und < 50 %	42	4 (9,5)	n. e. [15,4; n. e.]	47	2 (4,3)	n. e. [7,9; n. e.]	0,3 [0,0; 3,9]	0,3392
≥ 50 %	57	3 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	28	9 (32,1)	n. e. [2,8; n. e.]	0,1 [0,0; 0,6]	0,0018
Interaktions-p-Wert^c								0,0458
<p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. > 2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert beruht auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. > 2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; EORTC QLQ LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>								

In Bezug auf die Subgruppenanalysen zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Merkmale ECOG PS, PD-L1 Proteinexpression und Knochenmetastasen bei Studienbeginn eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Die beobachteten Interaktionen zeigten sich nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Beim Symptom Haarausfall ergaben sich für die Effektmodifikation beim Merkmal Knochenmetastasen bei Studienbeginn gleichgerichtete statistisch signifikant positive Effekte für Sotorasib in beiden Subgruppenkategorien.

Für das Symptom Husten zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung eine Effektmodifikation für den ECOG PS. Für das Merkmal ECOG PS 0 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib beobachtet werden. In der Subgruppenkategorie ECOG PS 1 ergab sich ein positiver Trend für Sotorasib.

Hinsichtlich des Symptoms periphere Neuropathie konnte eine Effektmodifikation für das Merkmal PD-L1 Proteinexpression festgestellt werden. Für den Expressionsstatus < 1 % zeigte sich ein signifikanter Effekt für Sotorasib. Innerhalb der anderen beiden Subgruppenkategorien konnte kein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

In Bezug auf das Symptom Bluthusten ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Knochenmetastasen bei Studienbeginn und PD-L1 Proteinexpression. Für das Merkmal Knochenmetastasen bei Studienbeginn zeigte sich in der Ausprägung ohne Knochenmetastasen ein positiver Trend für Sotorasib sowie ein signifikanter Vorteil für Sotorasib bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit Knochenmetastasen bei Studienbeginn. Während eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei einem PD-L1 Proteinexpressionsstatus $\geq 50\%$ signifikant später unter Sotorasib eintrat, ergab sich bei einem Expressionsstatus von $< 1\%$ bzw. $\geq 1\%$ und $< 50\%$ jeweils ein positiver Trend für Sotorasib.

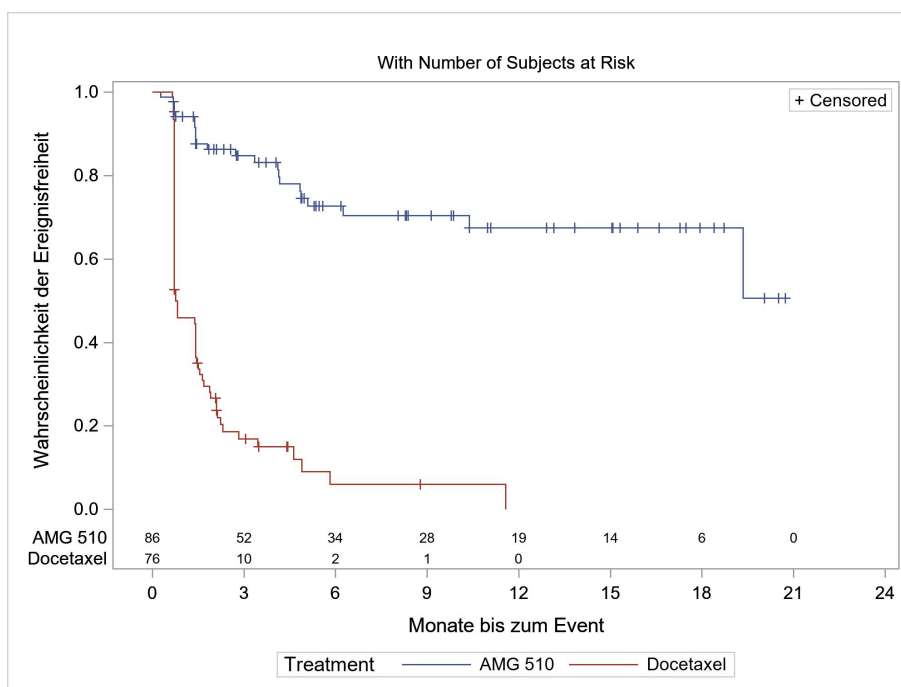


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022az]

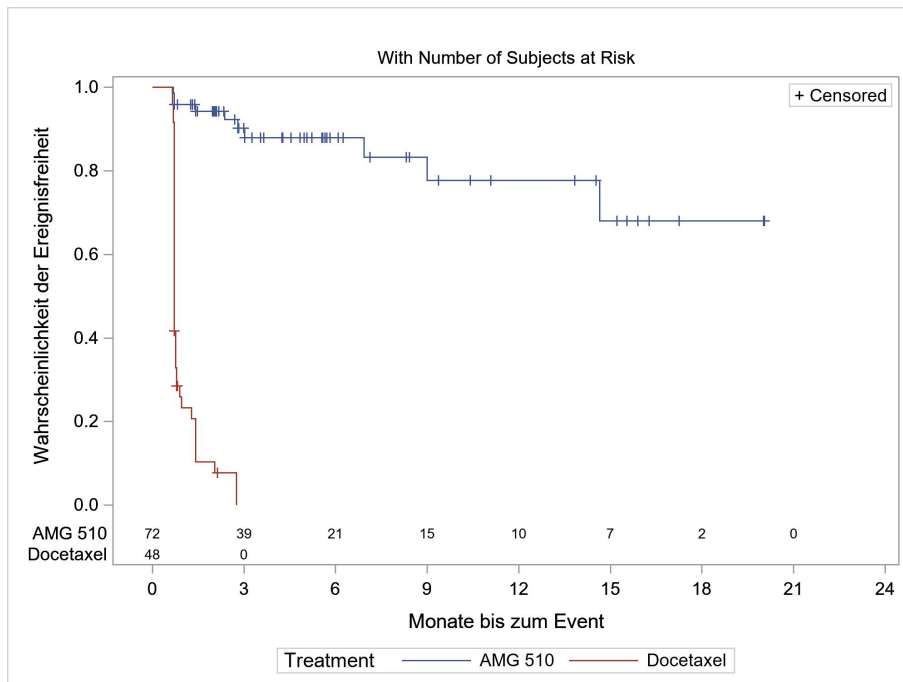


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022az]

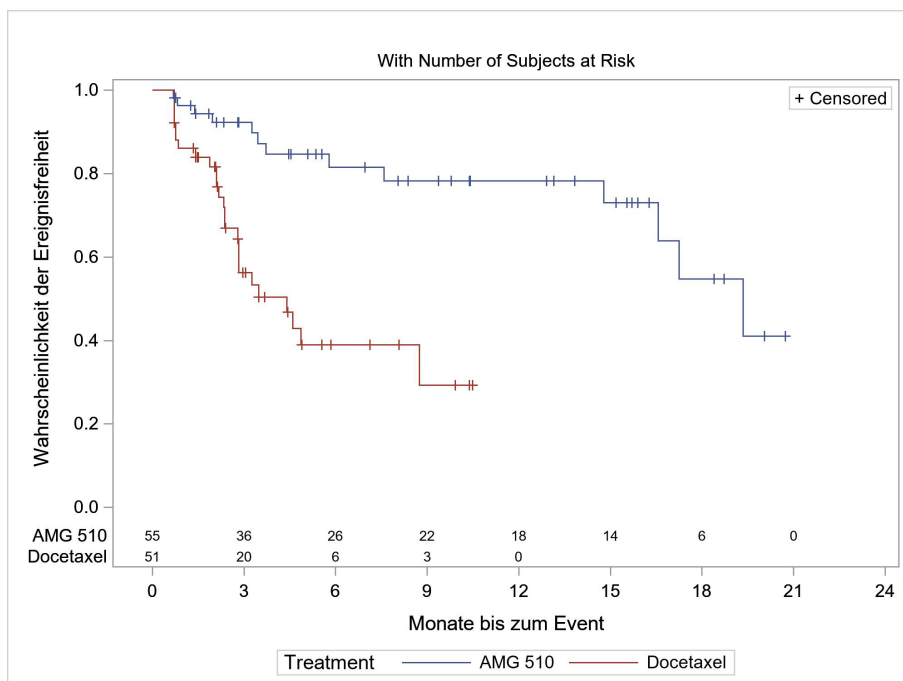


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0)

Quelle: [Amgen 2022az]

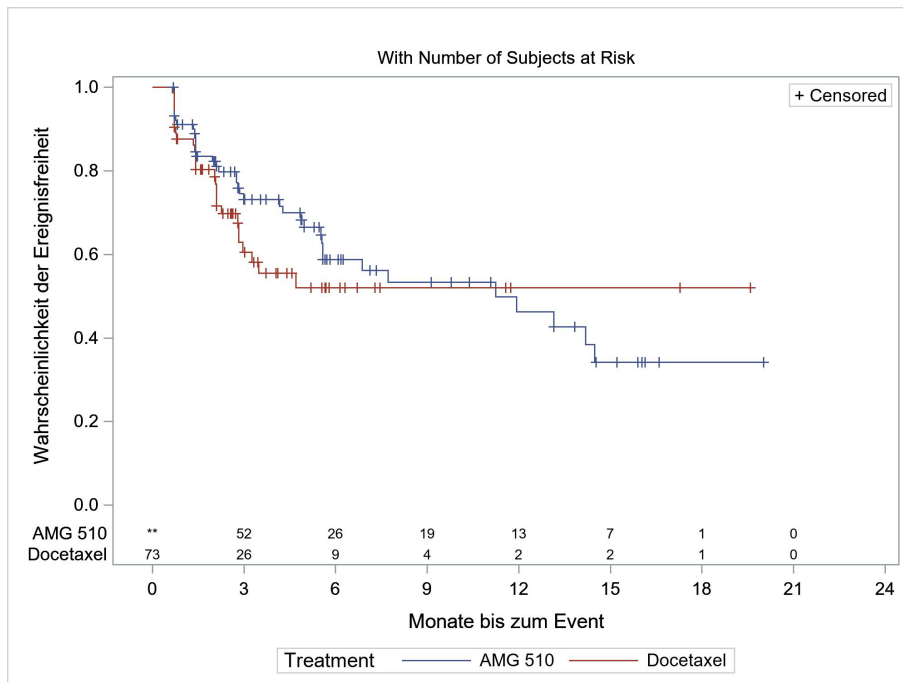


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1)
Quelle: [Amgen 2022az]

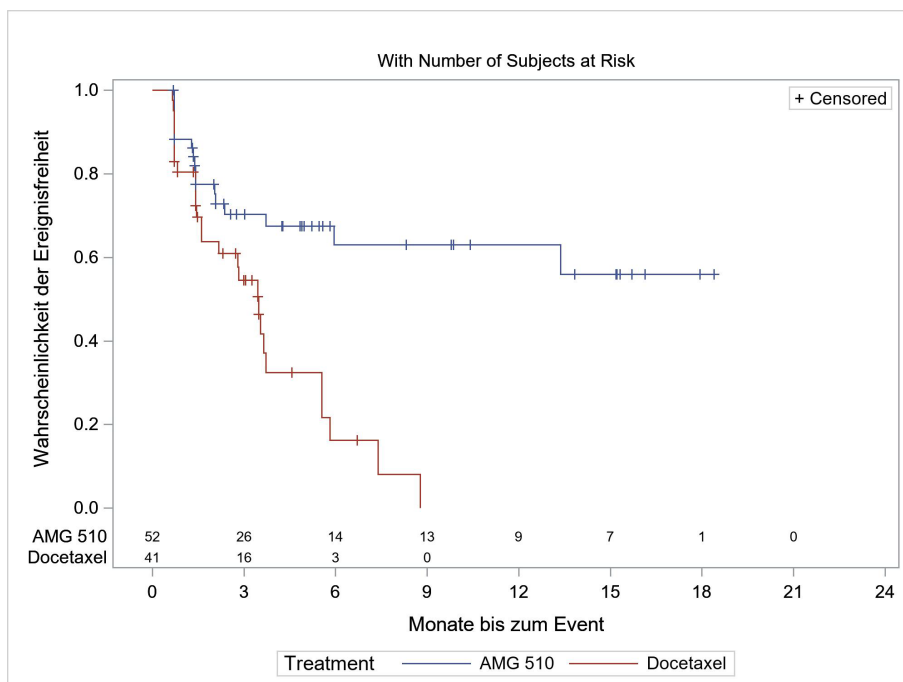


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei peripherer Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$)
Quelle: [Amgen 2022az]

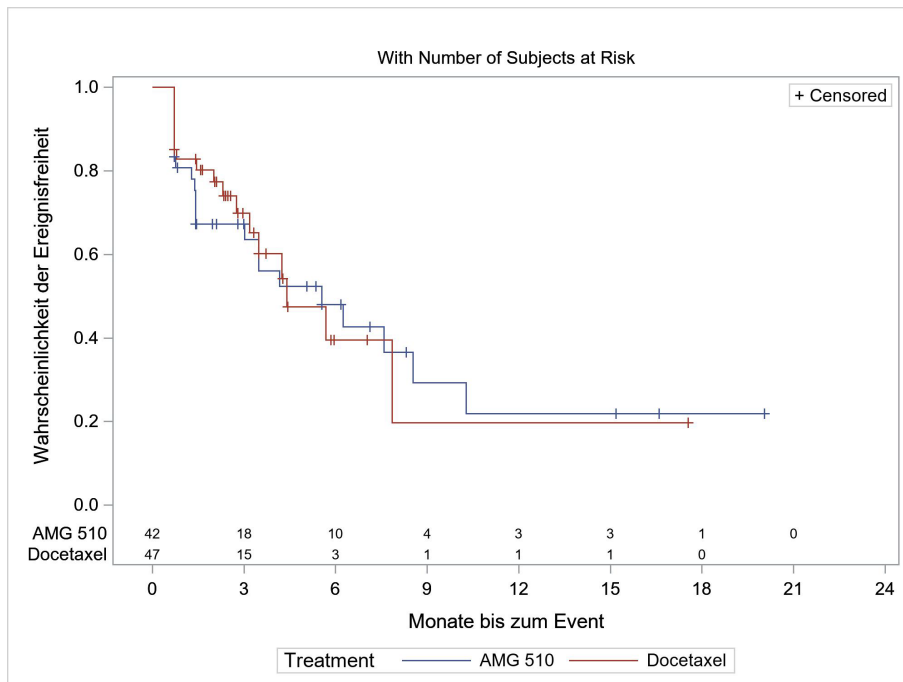


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei peripherer Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

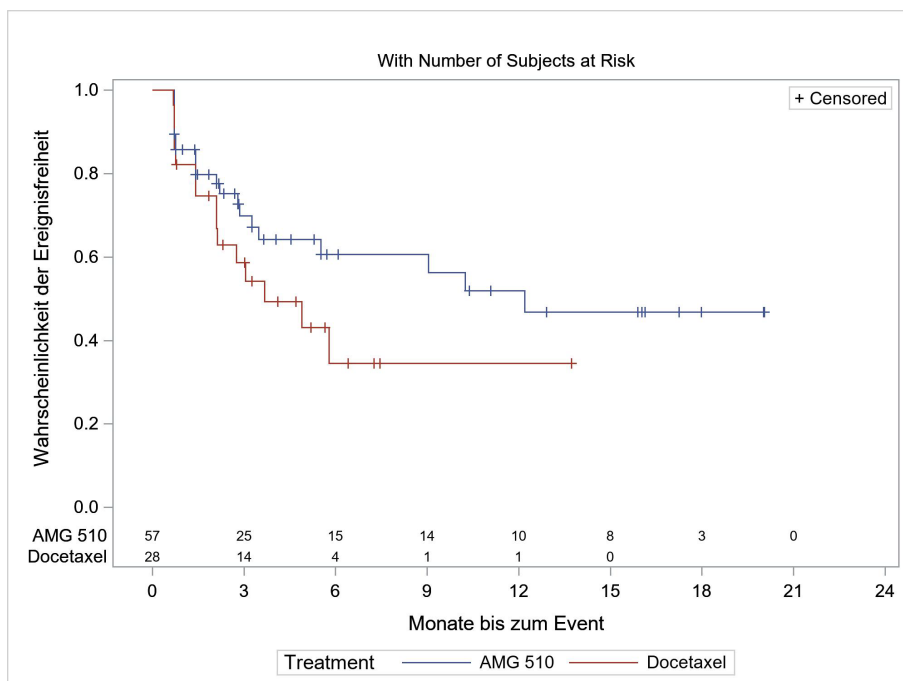


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei peripherer Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

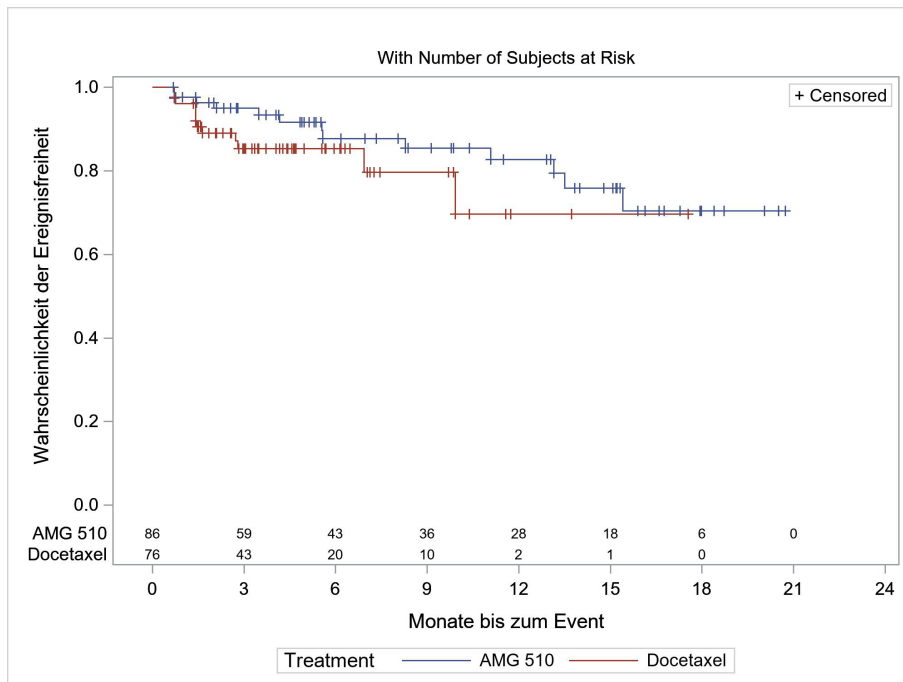


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022az]

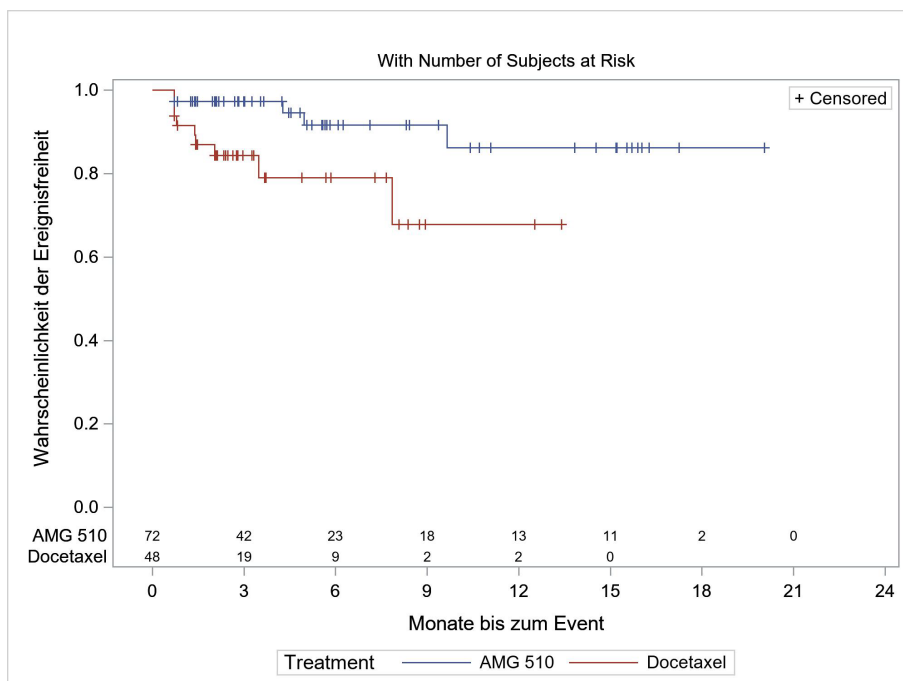


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022az]

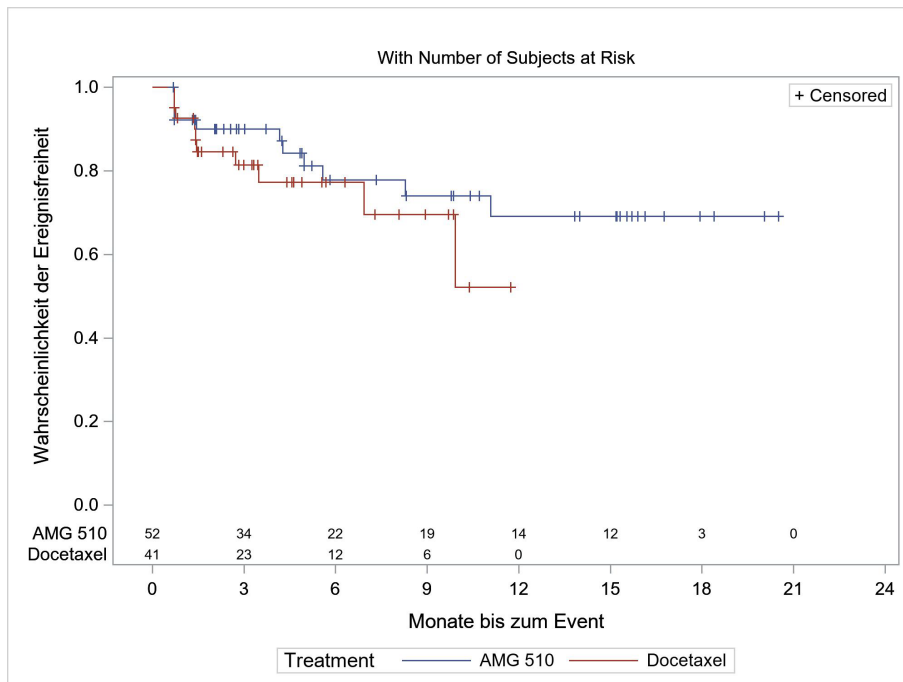


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

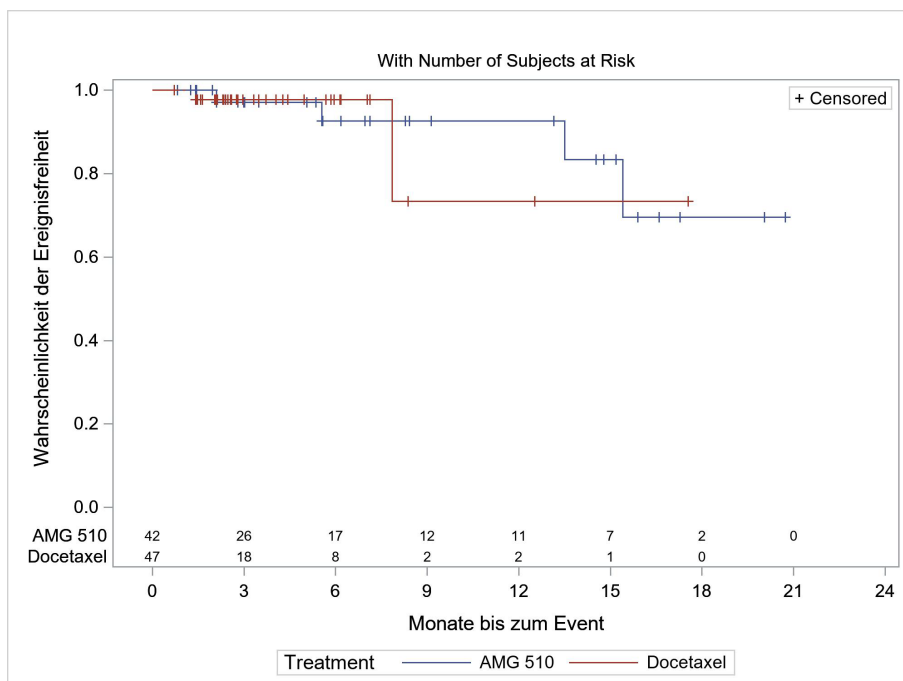


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

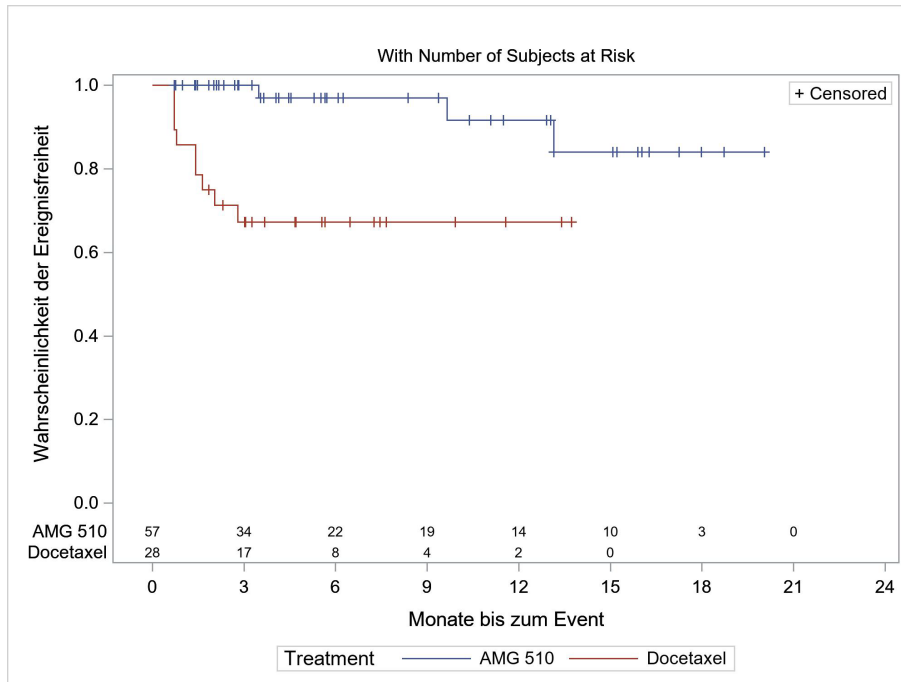


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-C)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Atemnot								
Geschlecht								
Weiblich	52	7 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	46	9 (19,6)	n. e. [3,0; n. e.]	0,6 [0,2; 1,8]	0,3561
Männlich	91	2 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	64	19 (29,7)	4,4 [3,0; 4,4]	0,1 [0,0; 0,4]	< 0,0001
Interaktions-p-Wert^c								0,0207
<p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert beruht auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Chang; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>								

In den Interaktionstests für die Endpunkte zur Symptomatik anhand des PGI-C zeigte sich über die durchgeführten Subgruppenanalysen nur eine signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Geschlecht beim Symptom Atemnot. Neben dem signifikanten Effekt für Sotorasib bei den Studienteilnehmern zeigte sich auch ein positiver Trend für Sotorasib bei den Studienteilnehmerinnen. Die Ergebnisse beim Merkmal Geschlecht weisen die gleiche Effektrichtung auf und zeigen sich nicht als konstanter Effektmodifikator, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

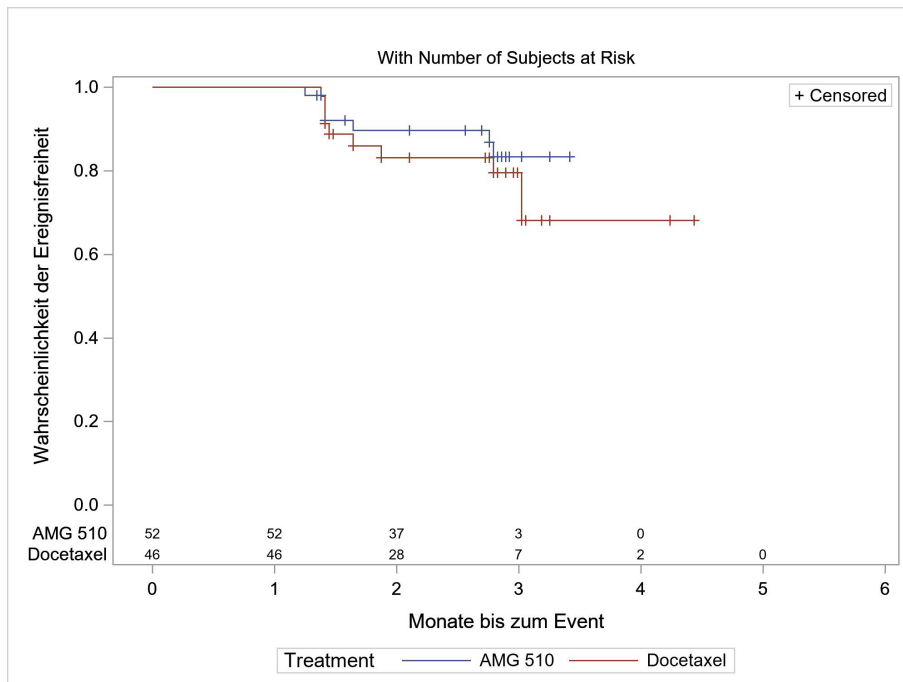


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: [Amgen 2022az]

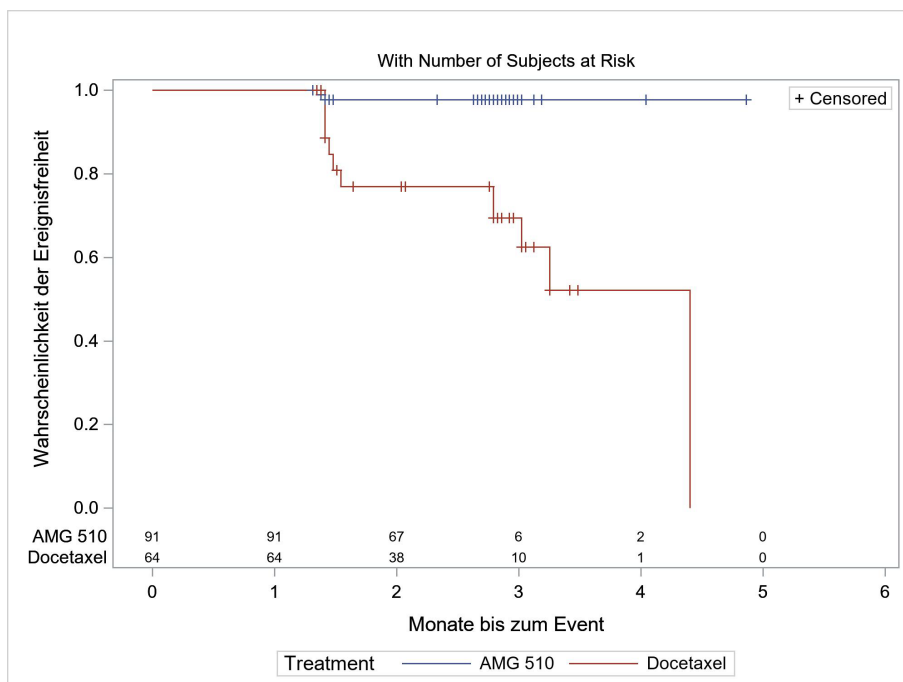


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Atemnot (PGI-C) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: [Amgen 2022az]

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus								
Geschlecht								
Weiblich	58	40 (69,0)	2,8 [1,5; 3,5]	53	29 (54,7)	3,5 [1,4; 7,9]	1,3 [0,8; 2,2]	0,3291
Männlich	102	50 (49,0)	5,7 [4,2; 11,0]	77	49 (63,6)	2,1 [1,5; 3,5]	0,4 [0,3; 0,7]	0,0002
Interaktions-p-Wert^c								0,0028
Rollenfunktion								
Ethnie-2								
Asiatisch	21	16 (76,2)	2,8 [0,7; 4,9]	18	9 (50,0)	4,9 [0,8; n. e.]	1,3 [0,6; 3,1]	0,5409
Nicht-asiatisch	138	79 (57,2)	3,7 [2,8; 8,3]	111	76 (68,5)	2,1 [1,5; 2,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,0007
Interaktions-p-Wert^c								0,0496
Emotionale Funktion								
Alter								
< 65 Jahre	84	43 (51,2)	4,2 [2,8; 13,8]	70	28 (40,0)	6,9 [4,2; n. e.]	1,3 [0,8; 2,1]	0,3712
≥ 65 Jahre	76	26 (34,2)	14,0 [6,9; n. e.]	60	26 (43,3)	5,0 [2,3; n. e.]	0,6 [0,3; 1,0]	0,0577
Interaktions-p-Wert^c								0,0155
ECOG PS								
0	56	26 (46,4)	9,2 [4,0; n. e.]	52	30 (57,7)	4,2 [2,1; 7,4]	0,5 [0,3; 0,9]	0,0150
1	104	43 (41,3)	8,4 [4,1; 18,0]	78	24 (30,8)	n. e. [4,9; n. e.]	1,2 [0,7; 2,1]	0,4534
Interaktions-p-Wert^c								0,0291
Soziale Funktion								
Region-2								
Nordamerika und Europa	135	73 (54,1)	6,2 [3,5; 10,3]	111	75 (67,6)	2,1 [1,4; 3,0]	0,5 [0,4; 0,7]	< 0,0001
Rest der Welt	25	20 (80,0)	2,8 [1,4; 4,9]	19	9 (47,4)	6,0 [1,4; n. e.]	1,2 [0,5; 2,9]	0,6918
Interaktions-p-Wert^c								0,0387

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Soziale Funktion								
Knochenmetastasen bei Studienbeginn								
Nein	86	52 (60,5)	5,6 [2,8; 11,1]	78	45 (57,7)	2,8 [1,6; 6,2]	0,7 [0,4; 1,1]	0,0870
Ja	74	41 (55,4)	4,1 [3,0; 9,1]	52	39 (75,0)	1,4 [0,8; 2,1]	0,3 [0,2; 0,6]	< 0,0001
Interaktions-p-Wert^c								0,0396
Ethnie-2								
Asiatisch	21	18 (85,7)	2,1 [1,4; 4,1]	18	9 (50,0)	6,0 [0,8; n. e.]	1,3 [0,5; 3,2]	0,5403
Nicht asiatisch	138	74 (53,6)	6,2 [3,5; 10,3]	111	74 (66,7)	2,1 [1,4; 3,0]	0,5 [0,4; 0,7]	< 0,0001
Interaktions-p-Wert^c								0,0019
<p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert beruht auf dem log-rank Test aus dem Cox-Modell mit den Strata Anzahl vorangegangener Therapielinien in fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2 vs. >2), ethnische Herkunft (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte der Einbeziehung des Zentralnervensystems (ja vs. nein).</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2022az]</p>								

Für die Analyse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden potenzielle Effektmodifikationen mittels Interaktionstest (Interaktions-p-Wert < 0,05) im Rahmen der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte untersucht. Insgesamt zeigten sich über die betrachteten Dimensionen hinweg nur vereinzelte signifikante Effektmodifikationen. Keines der Merkmale zeigte sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere Dimensionen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinweg oder die Ergebnisse innerhalb der Subgruppe weisen dieselbe Effektrichtung auf, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Für den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich eine Effektmodifikation für das Geschlecht. Während für Studienteilnehmer ein signifikanter Effekt für Sotorasib vorlag, zeigte sich hinsichtlich des Effektes innerhalb der Ausprägung der Studienteilnehmerinnen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Rollenfunktion ergab sich ein signifikanter Vorteil für Sotorasib in der Gruppe der nicht asiatischen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer. In der Subgruppenausprägung der asiatischen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, welcher jedoch durch die geringe Gruppengröße bedingt ist.

Für die Dimension emotionale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter und ECOG PS. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ECOG PS von 0 zeigten ein signifikant geringeres Auftreten unter Sotorasib für eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte. Für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit ECOG PS von 1 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für das Merkmal Alter zeigten sich in den zugehörigen Subgruppen gegenläufige Effekte, die jedoch nicht statistisch signifikant waren.

In Bezug auf die Dimension soziale Funktion ergaben sich insgesamt drei statistisch signifikante Effektmodifikationen für die Merkmale Region-2, Knochenmetastasen zu Studienbeginn und Ethnie-2. Mit Ausnahme der Subgruppe Rest der Welt, Knochenmetastasen zu Studienbeginn nein und Ethnie-2 asiatisch, in welcher sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, konnte in der jeweiligen anderen Subgruppenausprägung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib beobachtet werden. Neben der stark unterschiedlichen Gruppengröße beim Merkmal Ethnie-2 weist auch der gleichgerichtete Effekt in der Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn auf einen zufälligen Effekt hin.

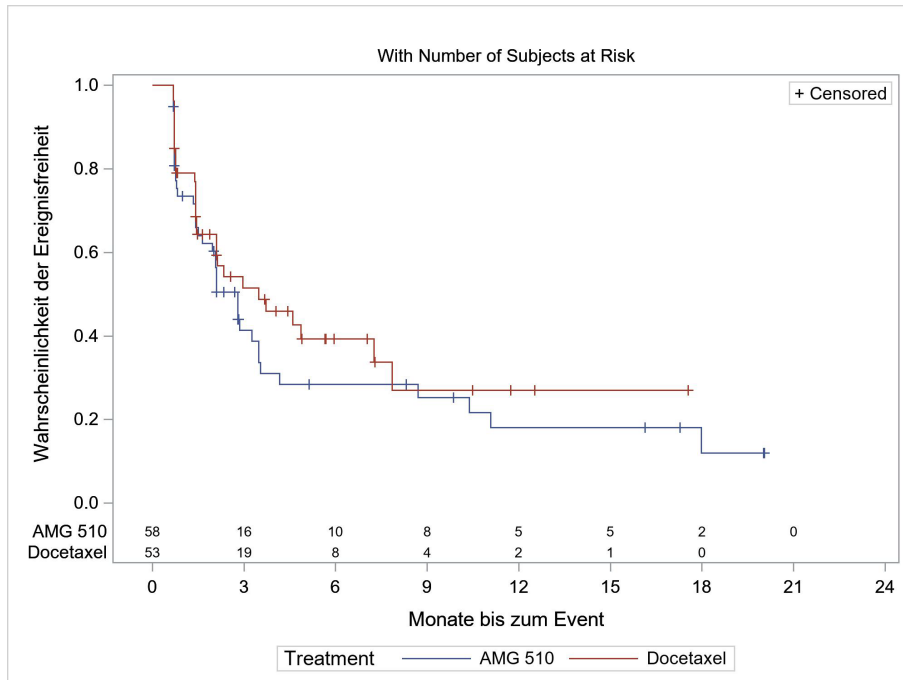


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beim globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)

Quelle: [Amgen 2022az]

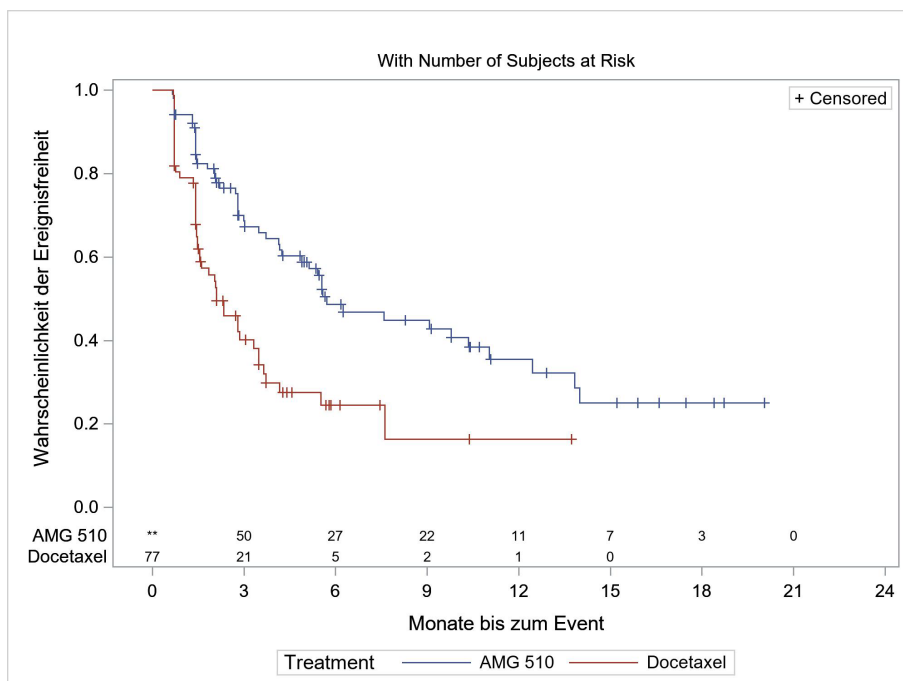


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte beim globalen Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)

Quelle: [Amgen 2022az]

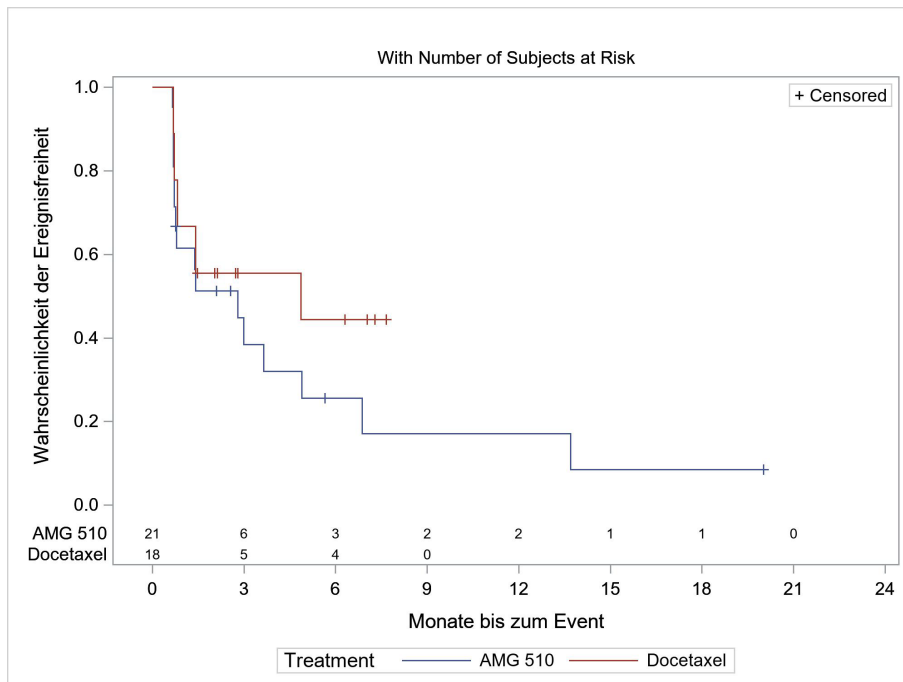


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

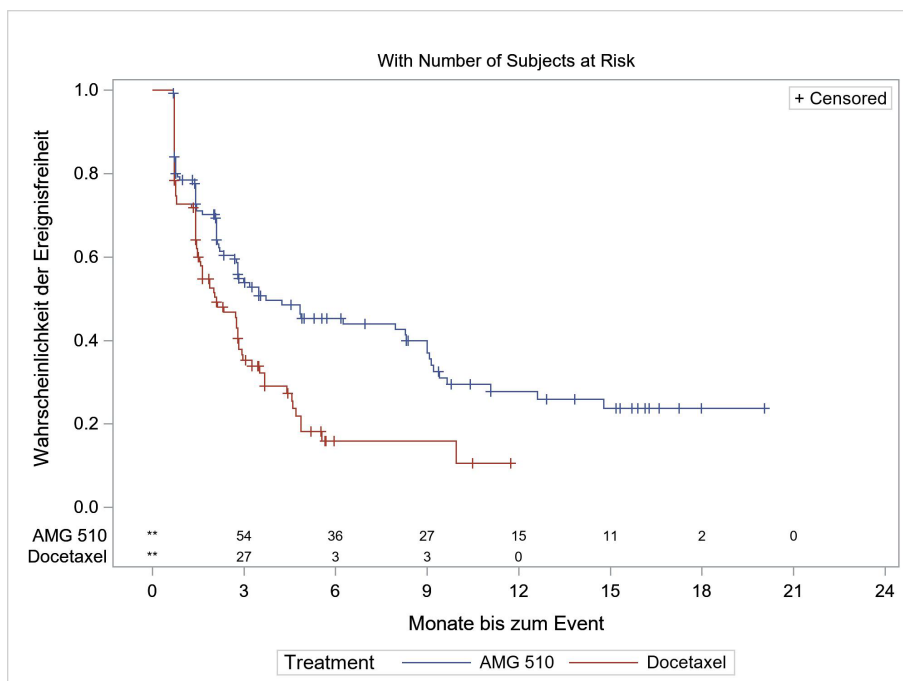


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

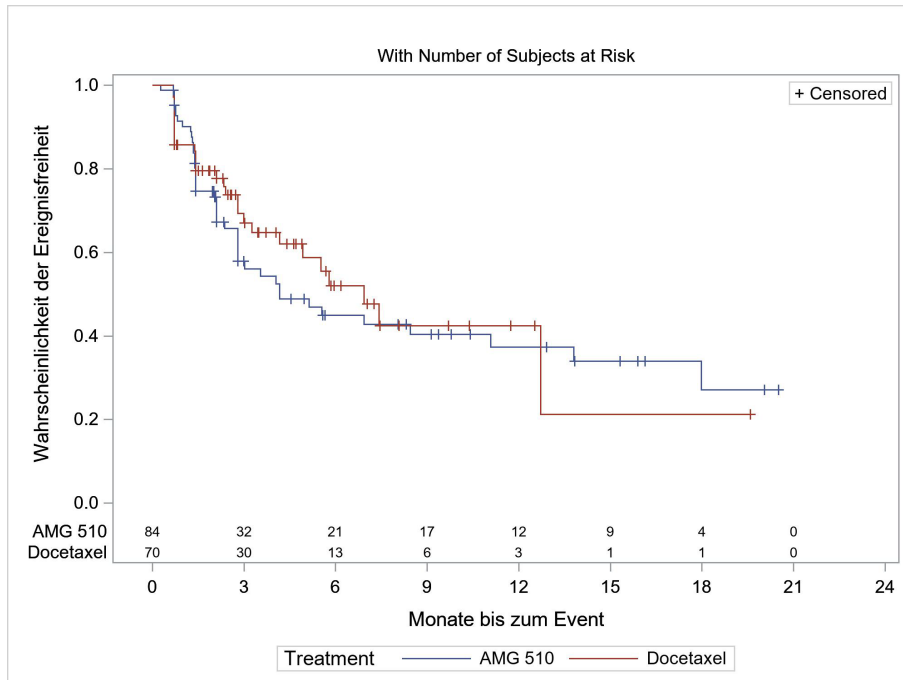


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionaler Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022az]

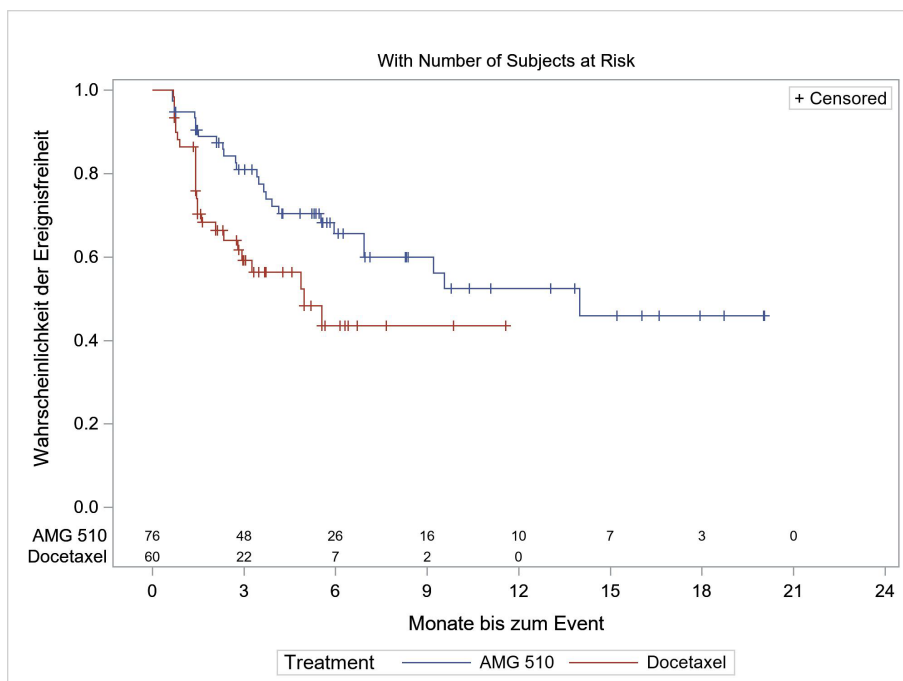


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionaler Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022az]

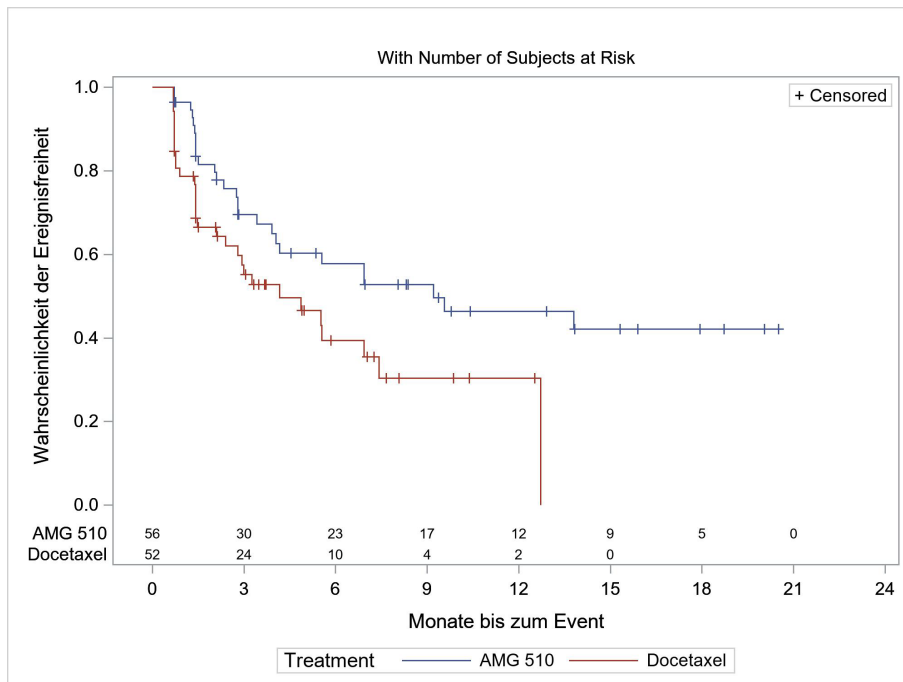


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionaler Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0)

Quelle: [Amgen 2022az]

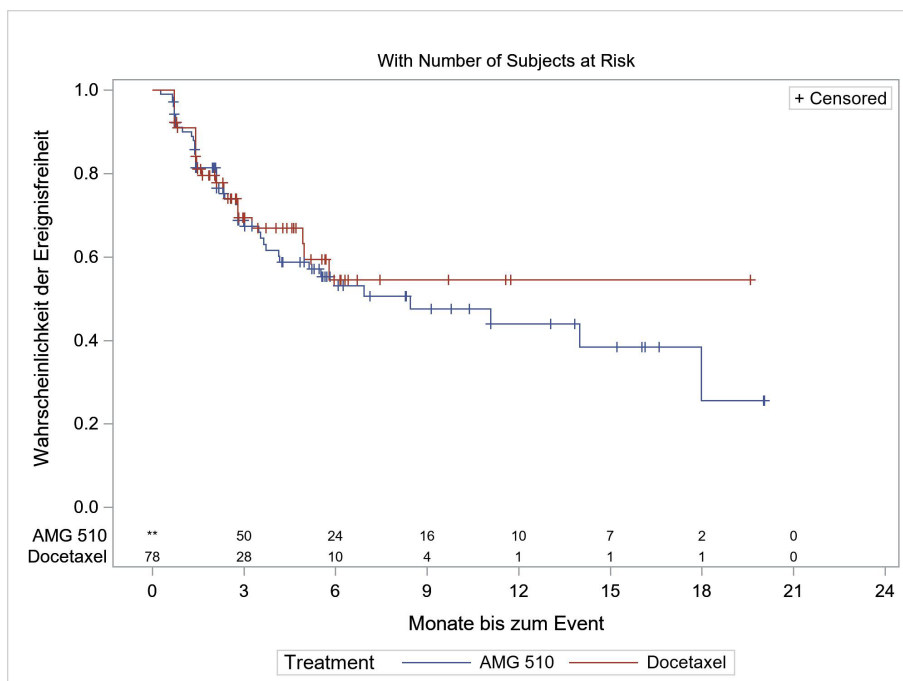


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei emotionaler Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1)

Quelle: [Amgen 2022az]

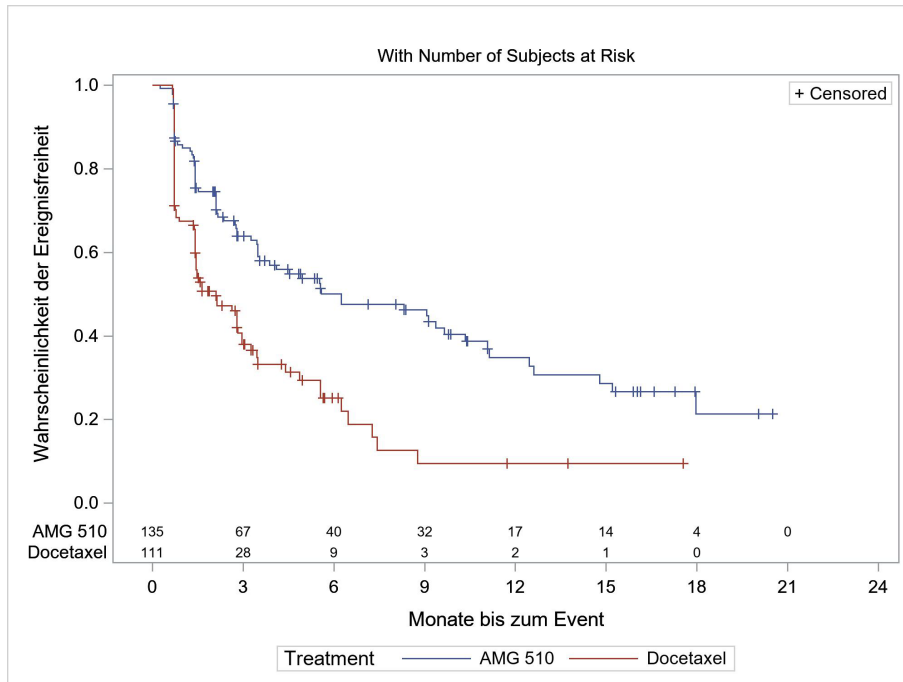


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)

Quelle: [Amgen 2022az]

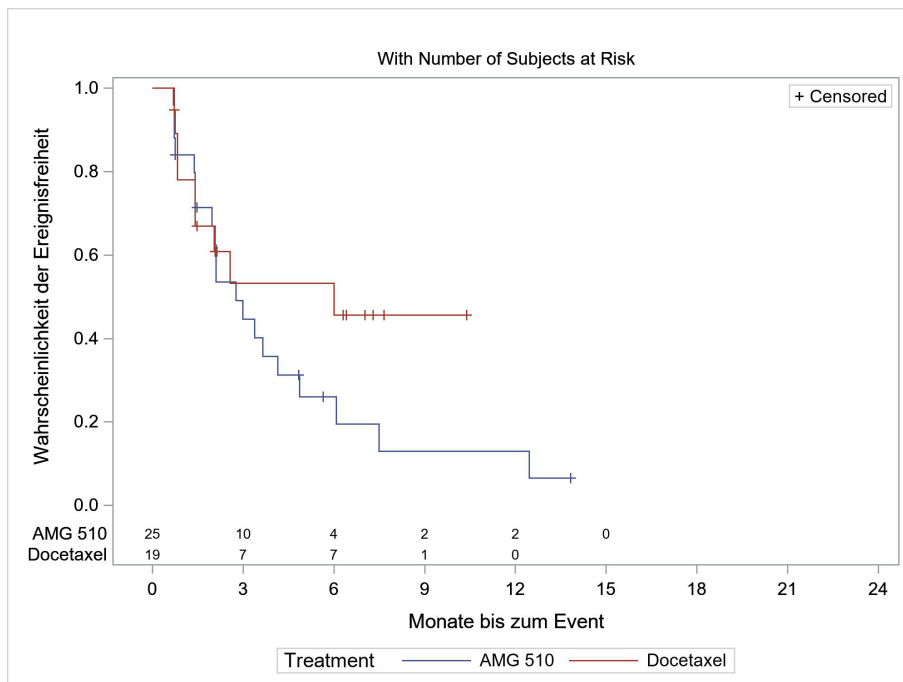


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt)

Quelle: [Amgen 2022az]

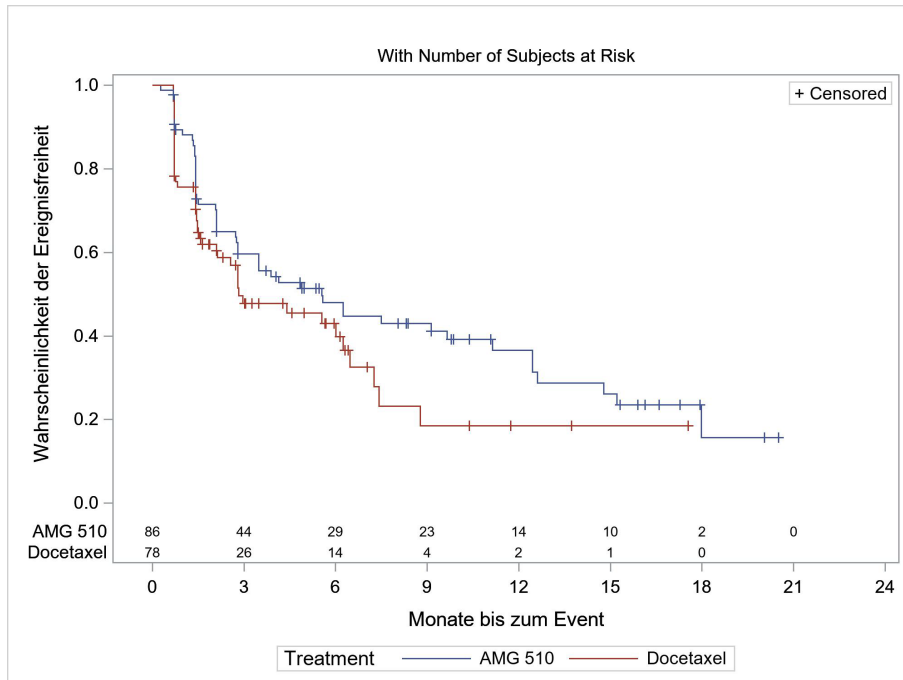


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei sozialer Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022az]

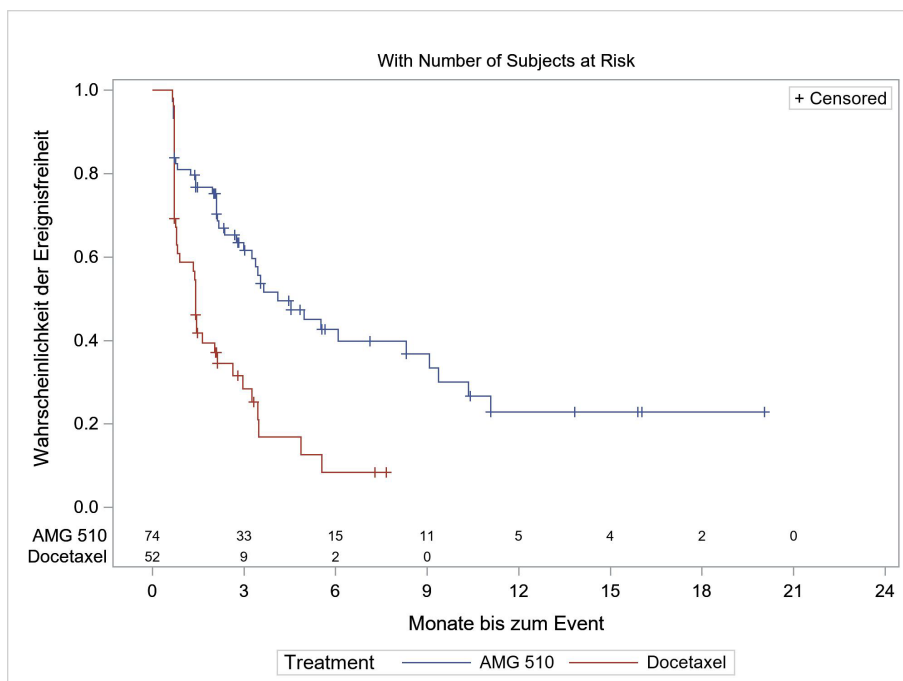


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei sozialer Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Knochenmetastasen bei Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022az]

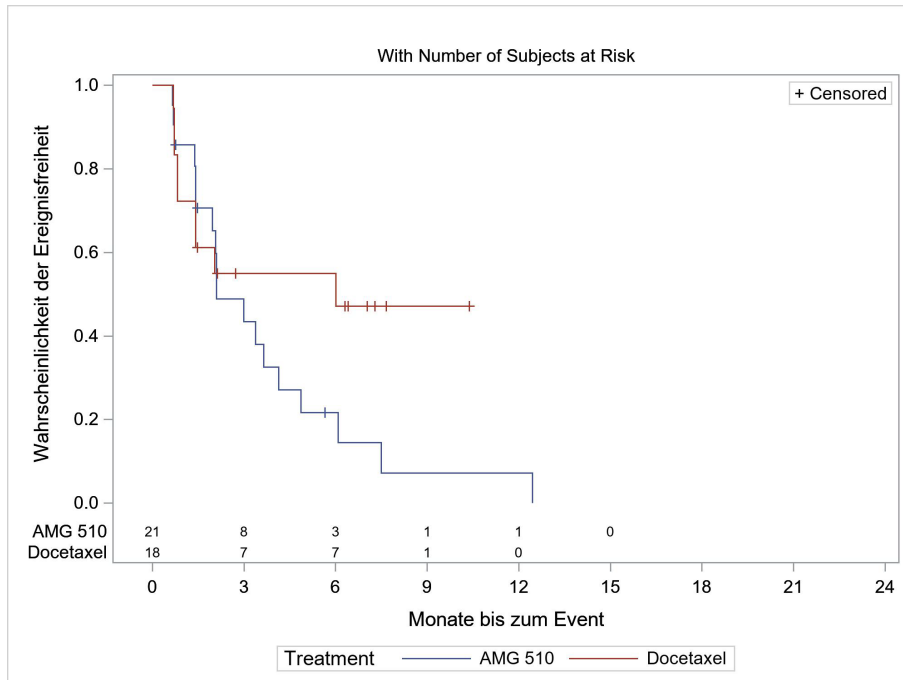


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

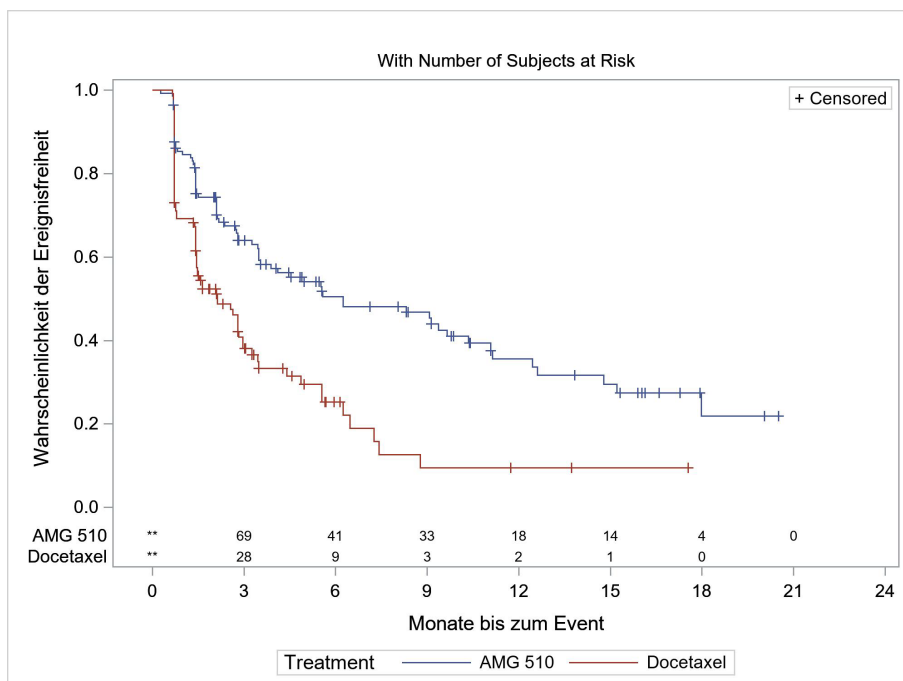


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bei soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse								
Region-2								
Nordamerika und Europa	144	141 (97,9)	0,72 [0,43; 0,89]	129	126 (97,7)	0,16 [0,13; 0,23]	0,578 [0,451; 0,740]	< 0,001
Rest der Welt	25	25 (100)	0,72 [0,16; 1,41]	22	22 (100,0)	0,13 [0,07; 0,16]	0,272 [0,141; 0,524]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,031
Ethnie-2								
Asiatisch	21	21 (100,0)	0,46 [0,16; 0,89]	19	19 (100,0)	0,07 [0,03; 0,13]	0,222 [0,099; 0,498]	< 0,001
Nicht-Asiatisch	147	144 (98,0)	0,72 [0,59; 0,92]	131	128 (97,7)	0,20 [0,13; 0,23]	0,577 [0,451; 0,739]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,021
Unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse								
Region-2								
Nordamerika und Europa	144	140 (97,2)	0,72 [0,43; 0,89]	129	126 (97,7)	0,16 [0,13; 0,23]	0,568 [0,443; 0,728]	< 0,001
Rest der Welt	25	25 (100,0)	0,72 [0,16; 1,41]	22	22 (100,0)	0,13 [0,07; 0,16]	0,272 [0,141; 0,524]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,038
Ethnie-2								
Asiatisch	21	21 (100,0)	0,46 [0,16; 0,89]	19	19 (100,0)	0,07 [0,03; 0,13]	0,222 [0,099; 0,498]	< 0,001
Nicht-Asiatisch	147	143 (97,7)	0,72 [0,59; 0,92]	131	128 (97,7)	0,20 [0,13; 0,23]	0,568 [0,444; 0,727]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,024
Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.								
c: Der p-Wert (2-seitig) für die Interaktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt.								
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SAS: Safety-Analysis-Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.								
Quelle: [Amgen 2022z, Amgen 2022ah]								

In den Interaktionstests für die Gesamtrate an UE zeigten sich über die durchgeführten Subgruppenanalysen nur zwei signifikante Effektmodifikationen. Die beobachteten Interaktionen betreffen die Merkmale Region-2 und Ethnie-2. Neben den gleichgerichteten Effekten innerhalb der Subgruppen zeigt sich keines der Merkmale als konstanter Effektmodifikator, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist. In allen Subgruppen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib festgestellt werden. Das gleiche Bild zeigte sich für die Gesamtrate an UE ohne die Einbeziehung von Progressionsereignissen.

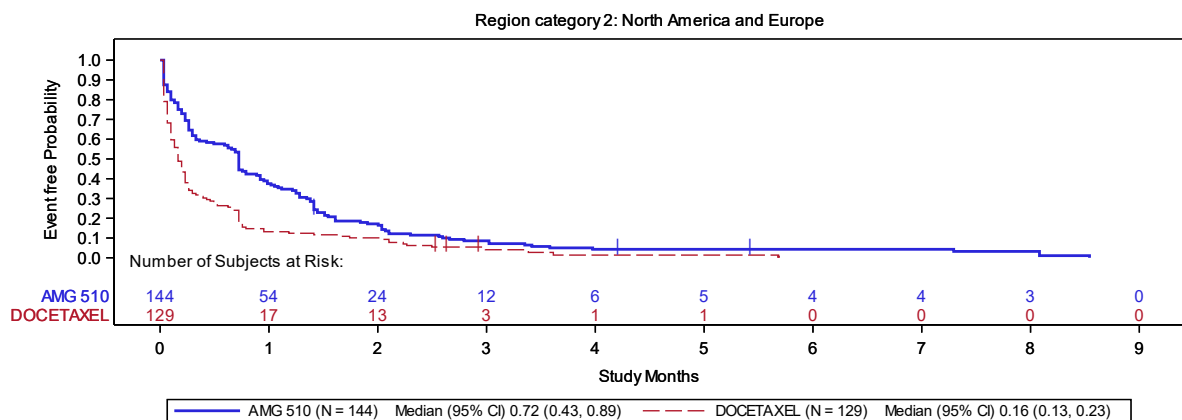


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)

Quelle: [Amgen 2022ba]

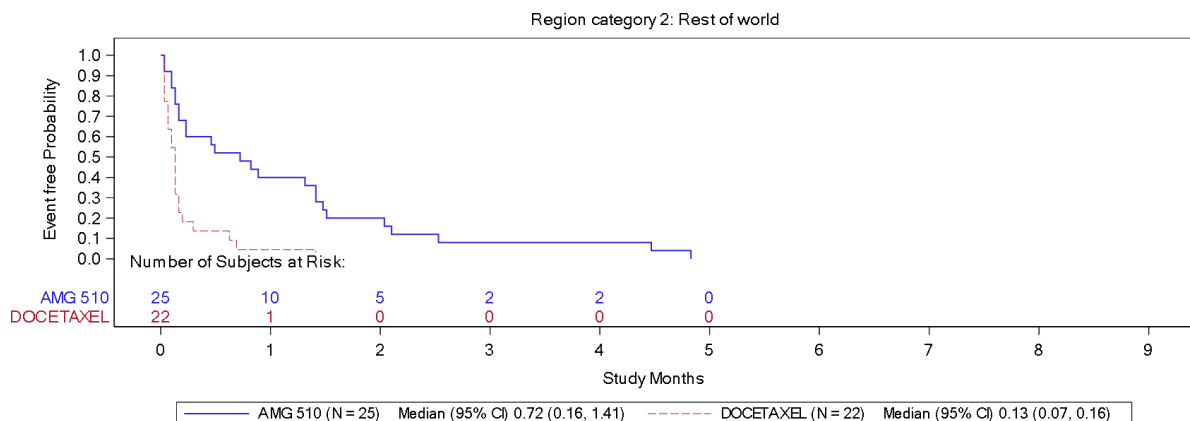


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt)

Quelle: [Amgen 2022ba]

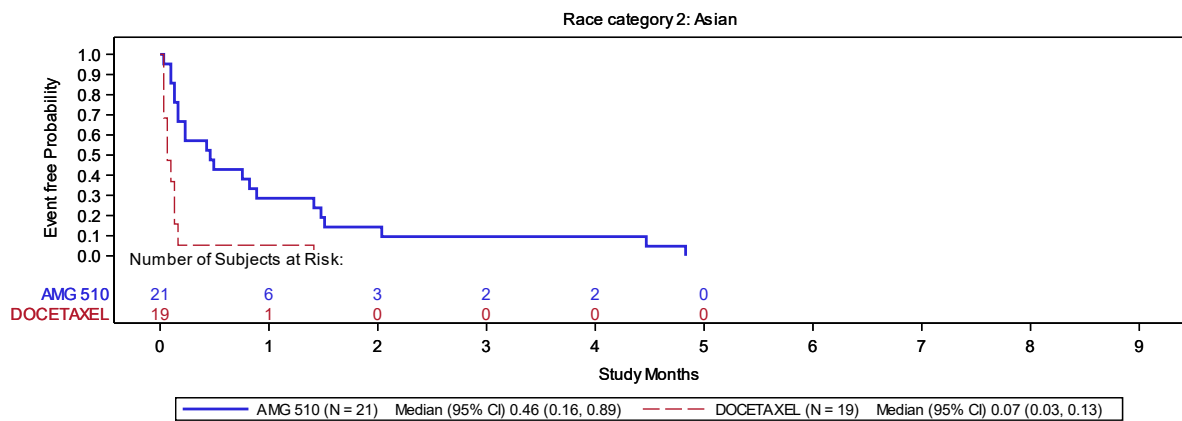


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022bb]

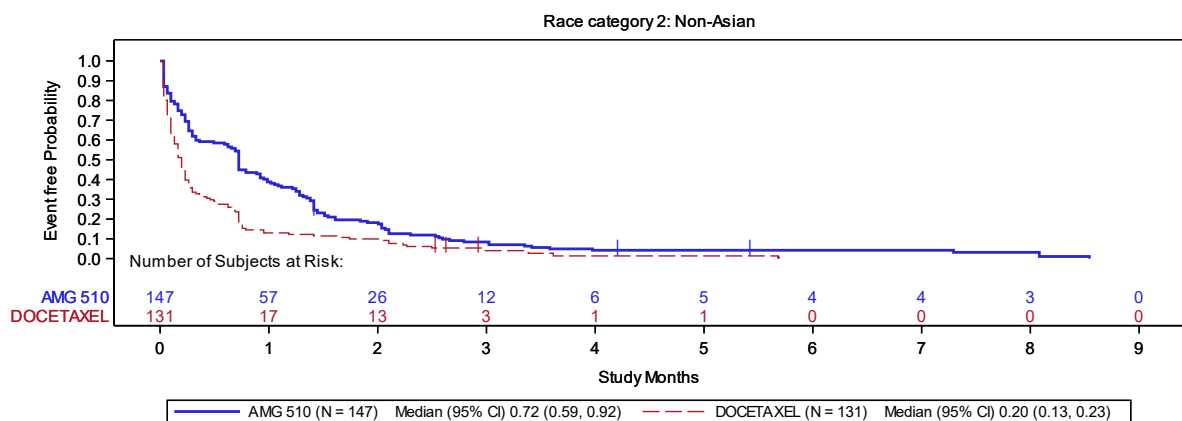


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022bb]

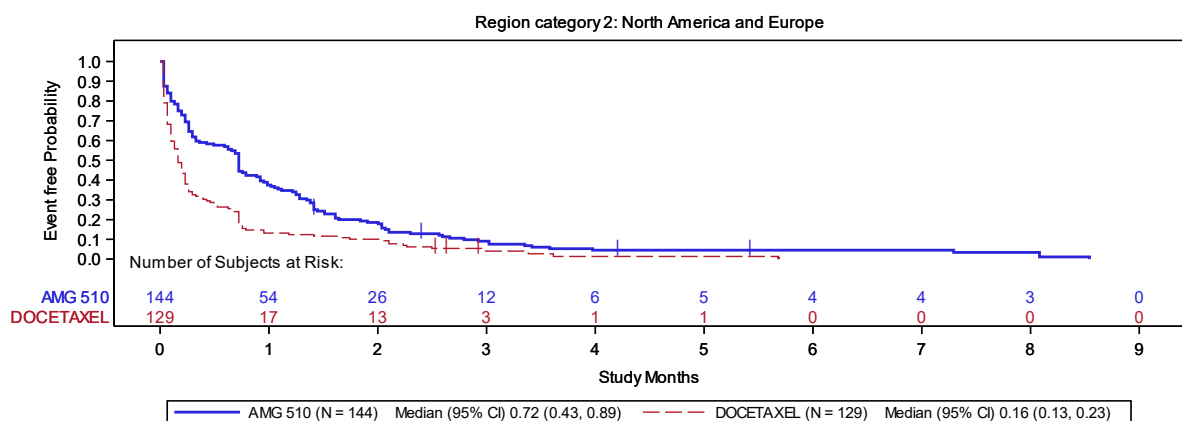


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)

Quelle: [Amgen 2022bc]

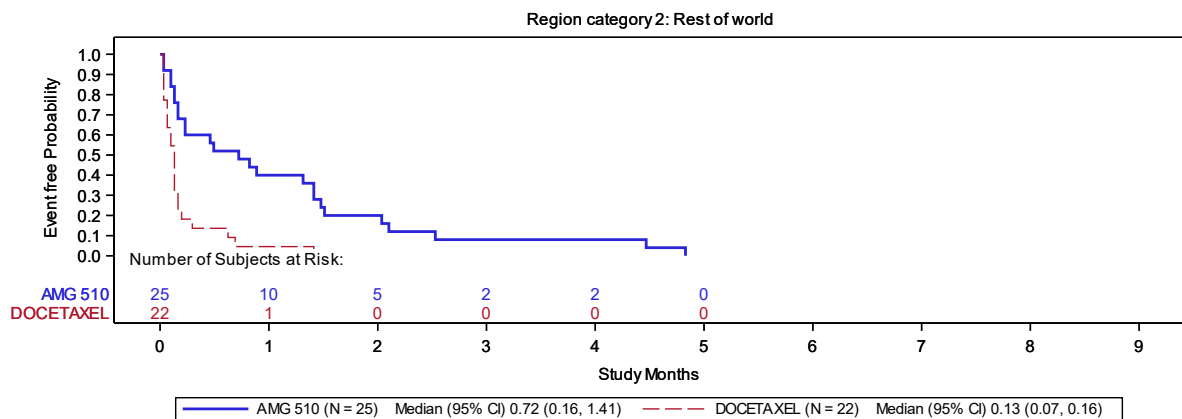


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt)

Quelle: [Amgen 2022bc]

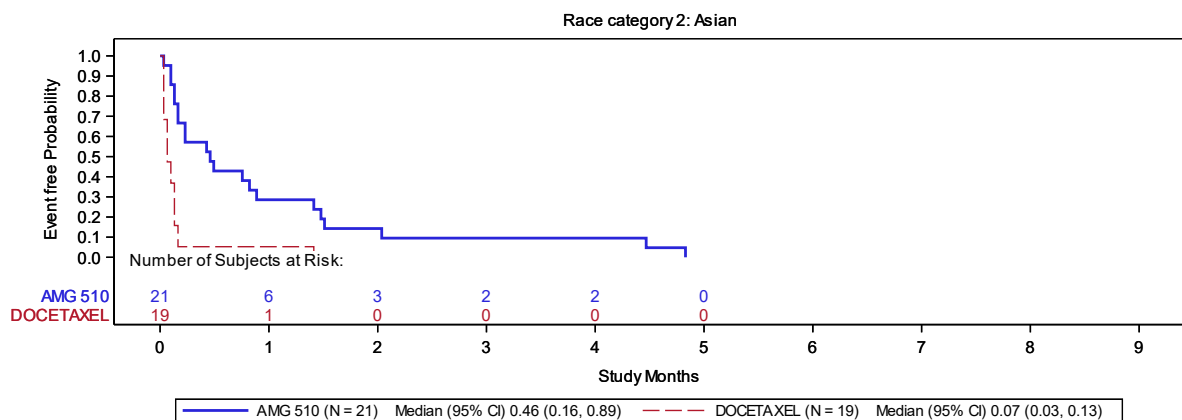


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022bd]

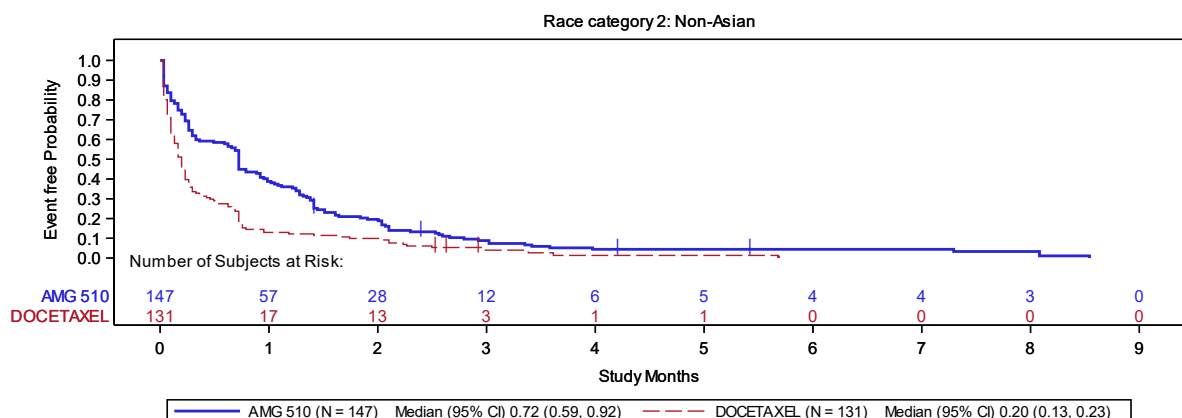


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht-asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022bd]

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs, Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Lebermetastasen zu Studienbeginn								
Ja	30	16 (53,3)	8,84 [3,02; 15,51]	28	20 (71,4)	1,41 [1,12; 2,96]	0,373 [0,186; 0,746]	0,005
Nein	139	75 (54,0)	9,10 [6,01; 14,03]	123	47 (38,2)	15,18 [6,87; n. e.]	0,979 [0,674; 1,421]	0,92
Interaktions-p-Wert^c								0,027
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Progressionsereignisse								
Lebermetastasen zu Studienbeginn								
Ja	30	15 (50,0)	8,84 [3,19; 15,51]	28	20 (71,4)	1,41 [1,12; 2,96]	0,333 [0,164; 0,679]	0,002
Nein	139	67 (48,2)	10,28 [7,29; 15,97]	123	46 (37,4)	15,18 [6,87; n. e.]	0,872 [0,595; 1,278]	0,49
Interaktions-p-Wert^c								0,034
Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und ≥ 0,001 drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von p < 0,001 angegeben.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.								
c: Der p-Wert (2-seitig) für die Interaktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt.								
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SAS: Safety-Analysis-Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.								
Quelle: [Amgen 2022ab, Amgen 2022aj]								

In den Interaktionstests für die Endpunkte SUE und SUE ohne Progressionsereignisse zeigte sich für die durchgeführten Subgruppenanalysen nur eine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn. Die unausgeglichene Verteilung der Subgruppengrößen in den Subgruppenkategorien kann einen statistischen Zufallsbefund bedingen. Weiterhin weisen die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenausprägungen eine gleichgerichtete Effektrichtung auf. Da sich das Merkmal Lebermetastasen zusätzlich nicht als konstanter Effektmodifikator erweist, ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

In beiden Auswertungen zeigte sich für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer Lebermetastase zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib, während sich für die Subgruppe ohne Lebermetastase zu Studienbeginn ein positiver Trend für Sotorasib ergab.

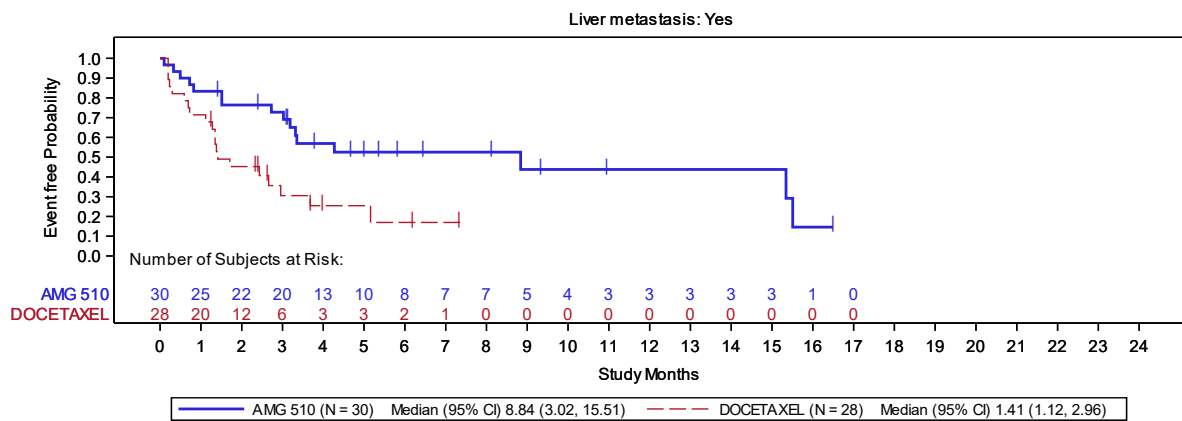


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022be]

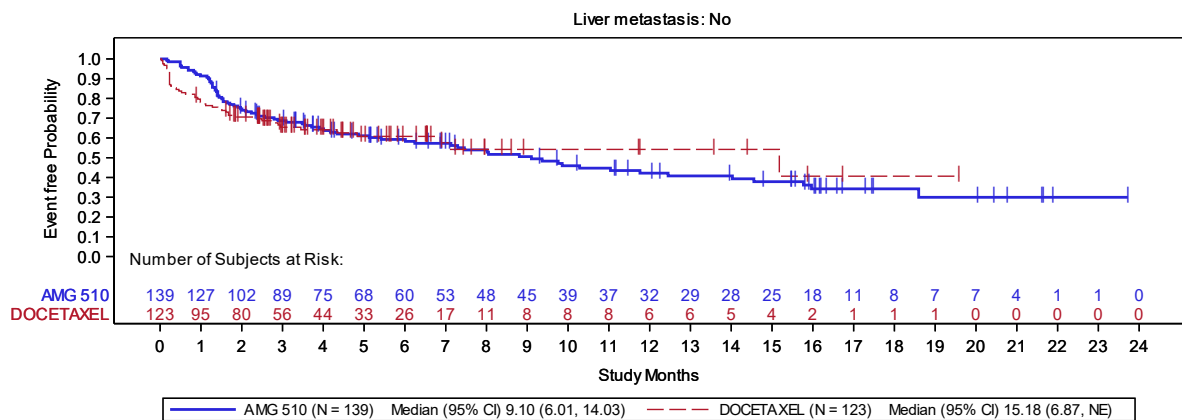


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022be]

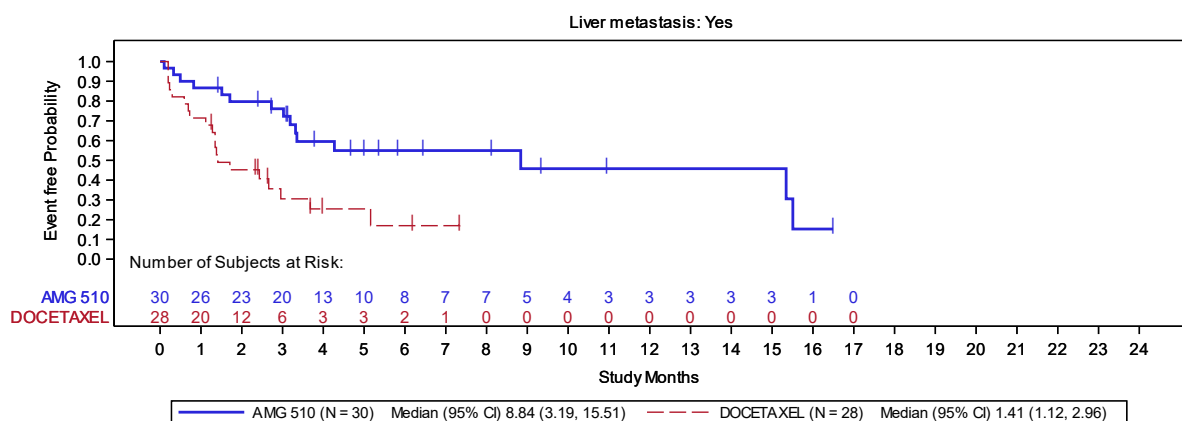


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022bf]

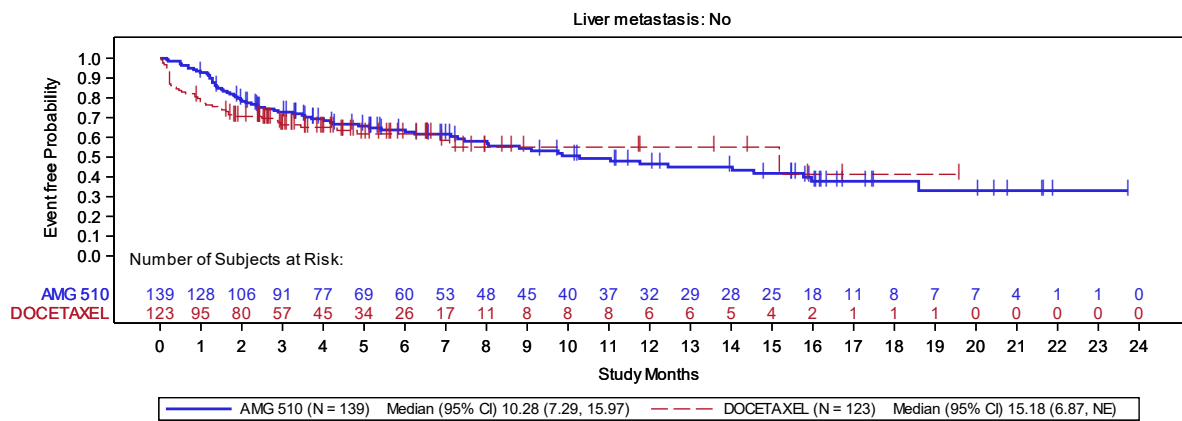


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022bf]

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen zum Endpunkt Sicherheit (UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes								
Obstipation (PT)								
Alter								
< 65 Jahre	91	14 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	85	9 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,206 [0,522; 2,786]	0,66
≥ 65 Jahre	78	8 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	20 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,242 [0,111; 0,528]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,006
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)								
Alter								
< 65 Jahre	91	33 (36,3)	16,03 [8,44; n. e.]	85	55 (64,7)	0,82 [0,72; 2,14]	0,238 [0,148; 0,383]	< 0,001
≥ 65 Jahre	78	43 (55,1)	6,51 [3,09; 14,03]	66	43 (65,2)	2,07 [0,72; 3,19]	0,495 [0,319; 0,767]	0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,013
ECOG PS								
0	59	18 (30,5)	n. e. [13,34; n. e.]	53	39 (73,6)	1,51 [0,72; 2,33]	0,170 [0,093; 0,312]	< 0,001
1	110	58 (52,7)	5,42 [3,09; 8,77]	98	59 (60,2)	1,45 [0,72; 3,19]	0,475 [0,327; 0,691]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,003
Fieber (PT)								
Alter								
< 65 Jahre	91	1 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	85	12 (14,1)	n. e. [8,48; n. e.]	0,049 [0,008; 0,295]	< 0,001
≥ 65 Jahre	78	10 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	8 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,712 [0,280; 1,812]	0,49
Interaktions-p-Wert								0,021

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

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)								
PD-L1 Proteinexpression								
< 1 %	55	15 (27,3)	n. e. [10,64; n. e.]	47	23 (48,9)	3,48 [1,48; n. e.]	0,385 [0,203; 0,732]	0,003
≥ 1 % und < 50 %	46	20 (43,5)	n. e. [3,15; n. e.]	61	20 (32,8)	8,87 [4,57; n. e.]	1,018 [0,539; 1,923]	0,96
≥ 50 %	60	10 (16,7)	n. e. [17,97; n. e.]	34	11 (32,4)	n. e. [3,52; n. e.]	0,290 [0,124; 0,679]	0,005
Interaktions-p-Wert^c								0,046
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Alter								
< 65 Jahre	91	31 (34,1)	15,34 [8,84; n. e.]	85	27 (31,8)	10,15 [5,09; n. e.]	0,639 [0,374; 1,093]	0,10
≥ 65 Jahre	78	21 (26,9)	n. e. [10,28; n. e.]	66	31 (47,0)	4,63 [2,79; 7,10]	0,281 [0,157; 0,500]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,040
Pneumonie (PT)								
Lebermetastasen bei Studienbeginn								
Ja	30	4 (13,3)	n. e. [8,84; n. e.]	28	2 (7,1)	9,23 [n. e.; n. e.]	1,184 [0,224; 6,246]	0,85
Nein	139	1 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	123	12 (9,8)	18,37 [18,37.; n. e.]	0,042 [0,005; 0,371]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,008
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)								
PD-L1 Proteinexpression								
< 1 %	55	13 (23,6)	n. e. [13,77; n. e.]	47	20 (42,6)	4,14 [2,30; n. e.]	0,345 [0,167; 0,712]	0,003
≥ 1 % und < 50 %	46	18 (39,1)	10,25 [3,15; n. e.]	61	16 (26,2)	n. e. [3,48; n. e.]	1,061 [0,548; 2,054]	0,86
≥ 50 %	60	9 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	34	17 (50,0)	5,59 [0,95; n. e.]	0,171 [0,075; 0,387]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,002

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
<p>Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte > 0,1 werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert < 0,1 und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte < 0,001 ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.</p> <p>a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung. b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test. c: Der p-Wert (2-seitig) für die Interaktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PT: Preferred Term; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>Quelle: [Amgen 2023a, Amgen 2023b]</p>								

In Bezug auf die durchgeführten Interaktionstests für den Endpunkt UE nach SOC und PT zeigten sich nur vereinzelte signifikante Effektmodifikation. Keines der Merkmale zeigte sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere SOC und PT hinweg und die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen wiesen mehrheitlich eine gleichgerichtete Effektrichtung auf, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Für das PT Obstipation zeigte sich eine Effektmodifikation für das Alter. Während für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Alter ≥ 65 Jahre ein signifikanter Effekt für Sotorasib vorlag, zeigte sich hinsichtlich des Effektes innerhalb der Ausprägung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Alter < 65 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergaben sich zwei signifikante Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und ECOG PS. In allen Subgruppenausprägungen zeigte sich ein signifikanter Effekt für Sotorasib. Das zugehörige PT Fieber trat bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Alter < 65 Jahre signifikant seltener unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel auf. Bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Alter ≥ 65 Jahre ergab sich ein positiver Trend für Sotorasib.

Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems ergab sich eine Effektmodifikation für das Merkmal PD-L1 Proteinexpression. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer PD-L1 Proteinexpression < 1 % und ≥ 50 % zeigten ein signifikant geringeres Auftreten unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. In der Subgruppe ≥ 1 und < 50 % ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen konnte eine signifikante Effektmodifikation für die SOC (Merkmal Alter) und das PT Pneumonie (Merkmal Lebermetastasen bei Studienbeginn) festgestellt werden. Während in der SOC signifikant weniger Ereignisse im Alter ≥ 65 Jahre unter Sotorasib aufgetreten sind, zeigte sich für die

Subgruppe Alter < 65 Jahre ein positiver Trend für Sotorasib. Beim PT Pneumonie zeigte sich für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ohne Lebermetastase zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib. Für die Subgruppe mit einer Lebermetastase zu Studienbeginn ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die unausgeglichene Subgruppengröße kann einen statistischen Zufallseffekt begünstigen.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ergab sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal PD-L1 Proteinexpression. Mit Ausnahme der Subgruppe PD-L1 Proteinexpression $\geq 1\%$ bis < 50 %, in welcher sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, konnte in der jeweiligen anderen Subgruppenausprägung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sotorasib beobachtet werden.

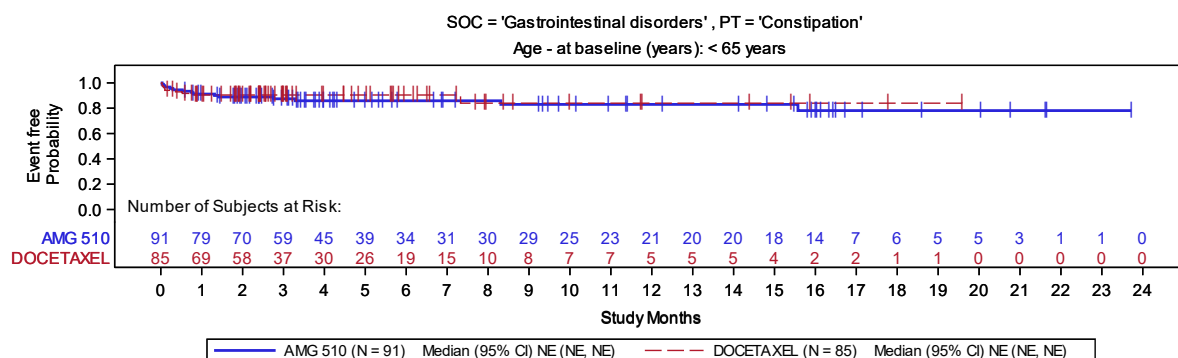


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Obstipation (PT) in der Studie

CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

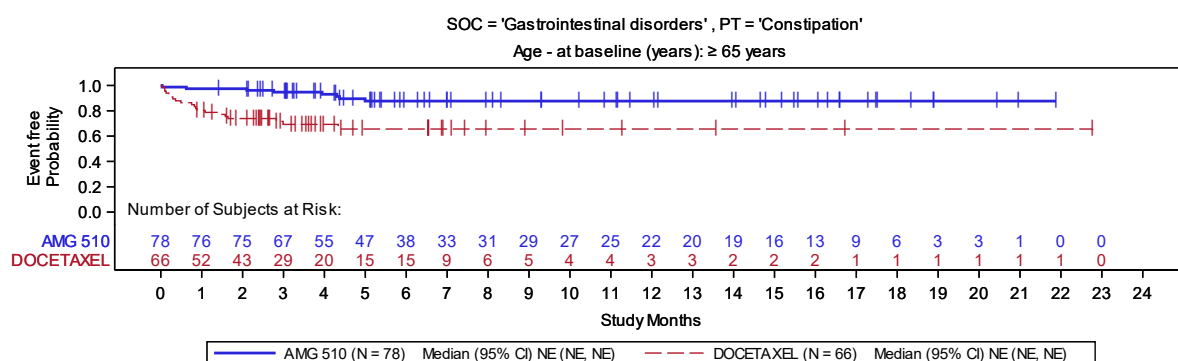


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Obstipation (PT) in der Studie

CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

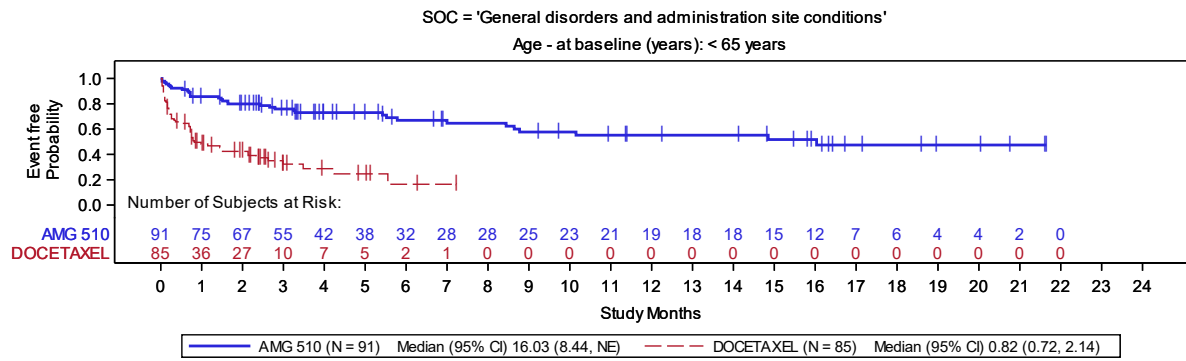


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

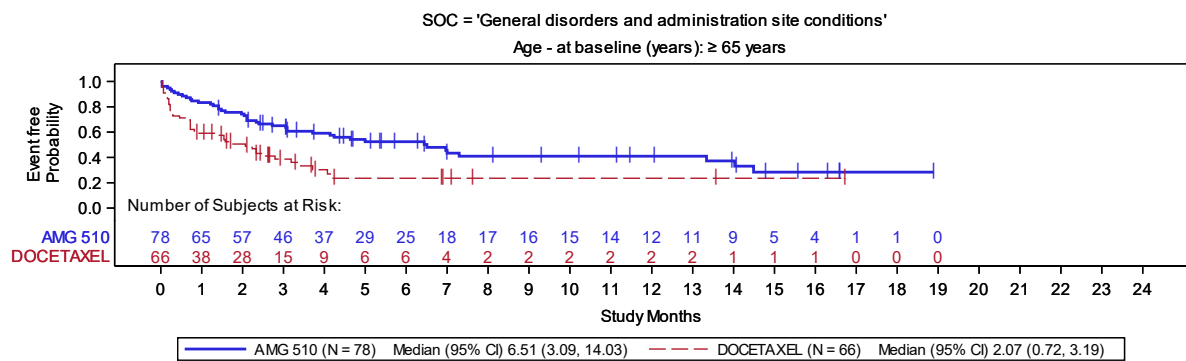


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

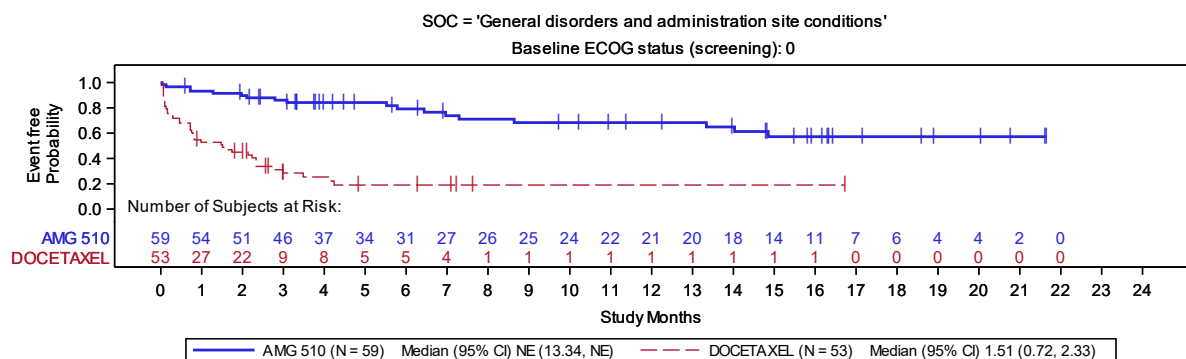


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0)

Quelle: [Amgen 2022bh]

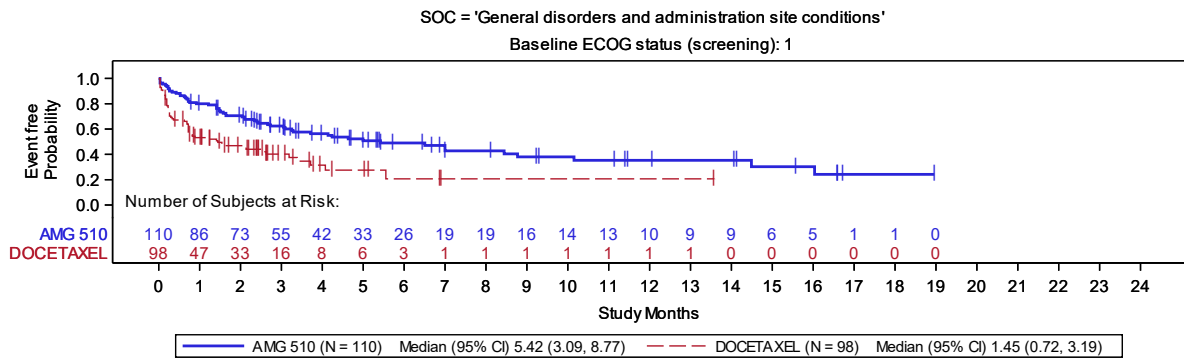


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1)

Quelle: [Amgen 2022bh]

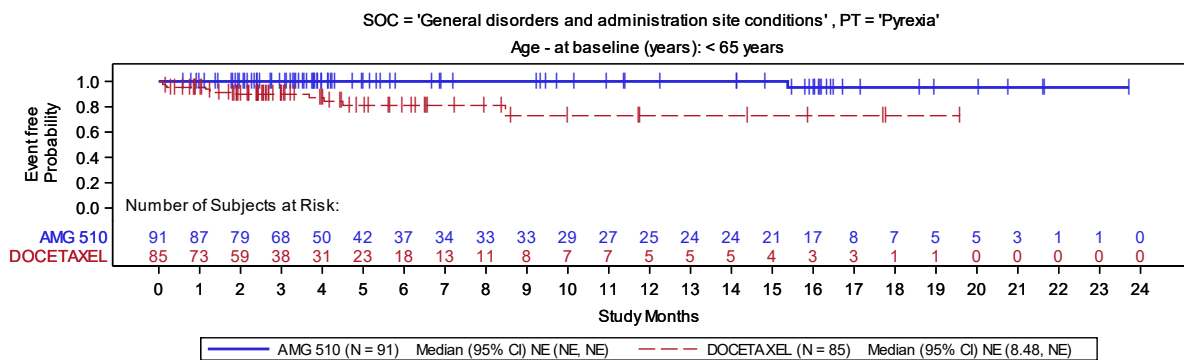


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Fieber (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

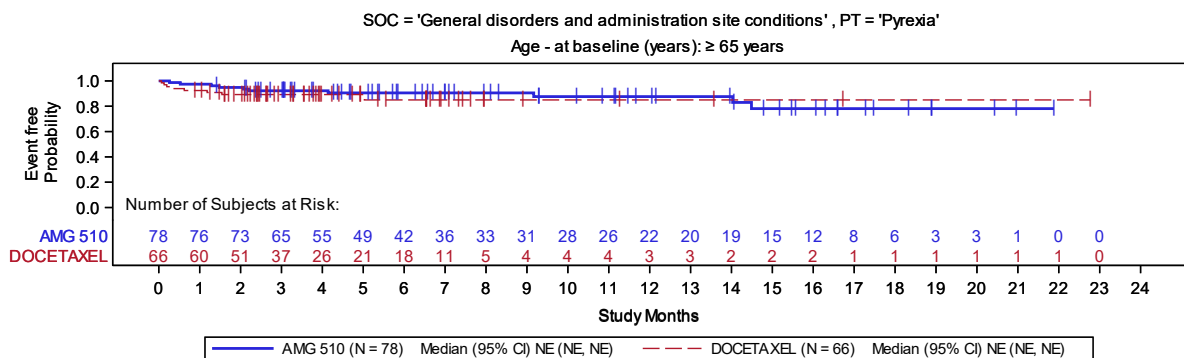


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Fieber (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

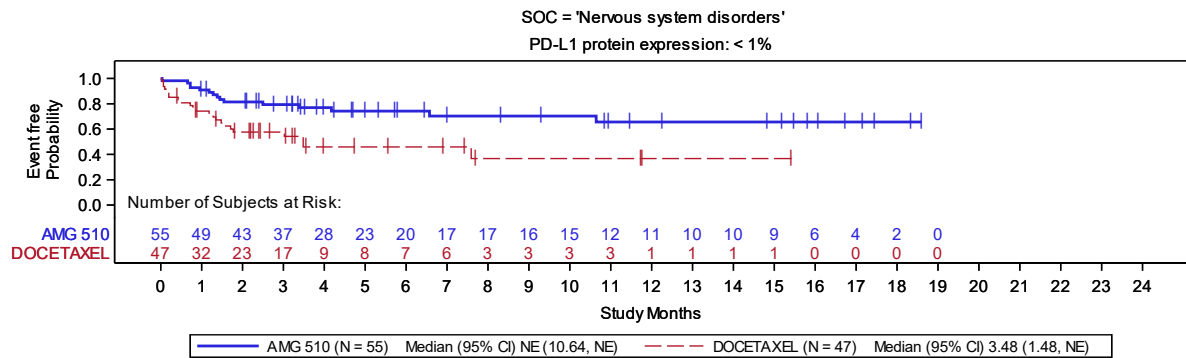


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (< 1 %) Quelle: [Amgen 2022bi]

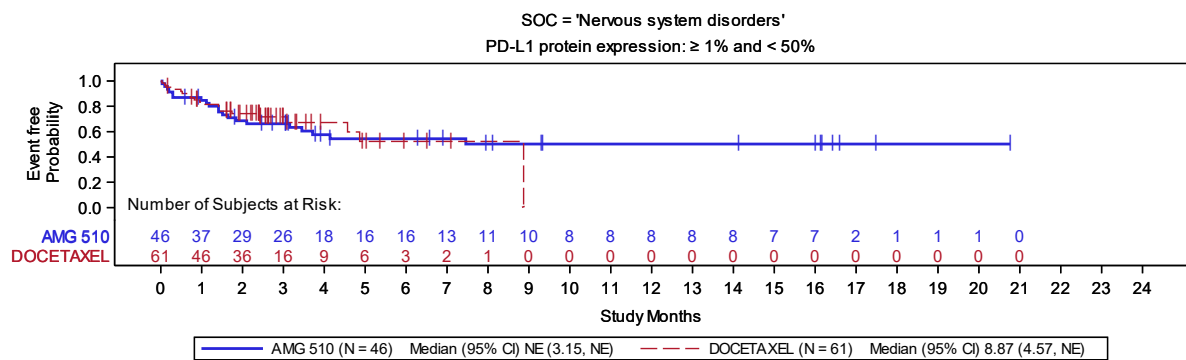


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 1 % bis < 50 %) Quelle: [Amgen 2022bi]

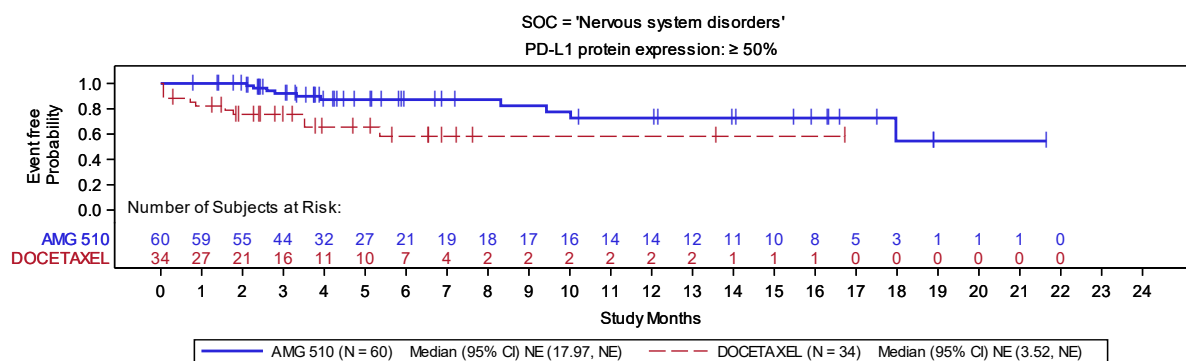


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 50 %) Quelle: [Amgen 2022bi]

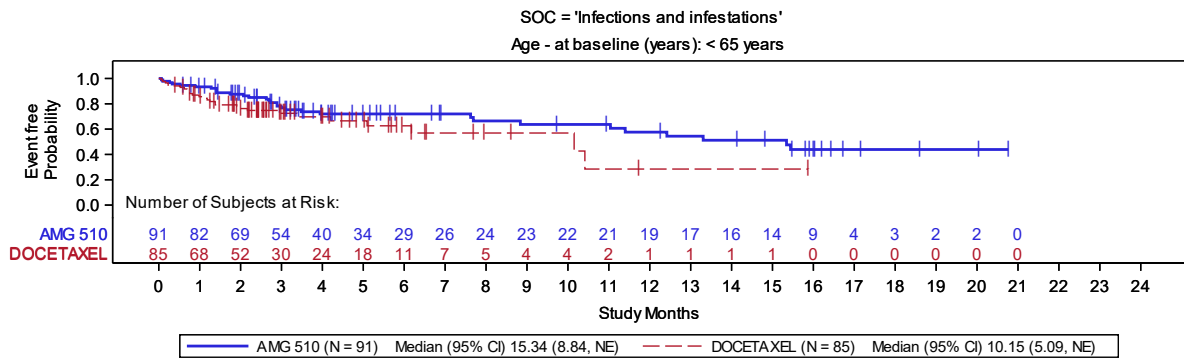


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

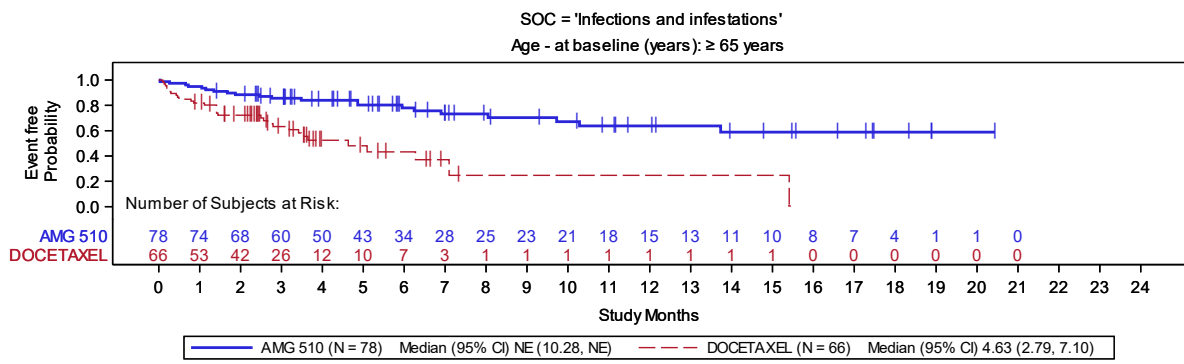


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bg]

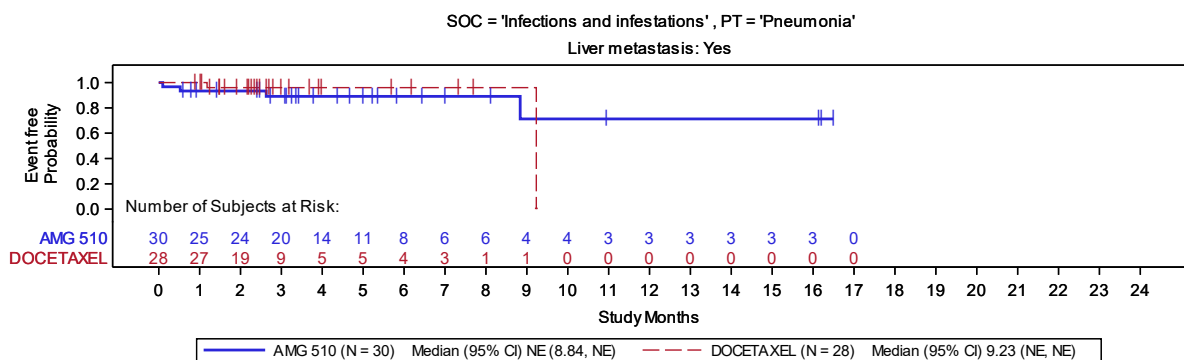


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Pneumonie (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022bj]

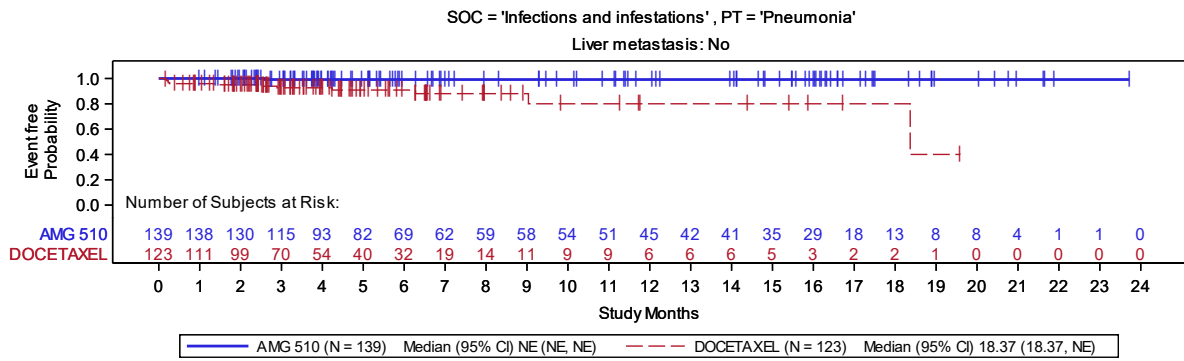


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Pneumonie (PT) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen zu Studienbeginn (Nein)
Quelle: [Amgen 2022bj]

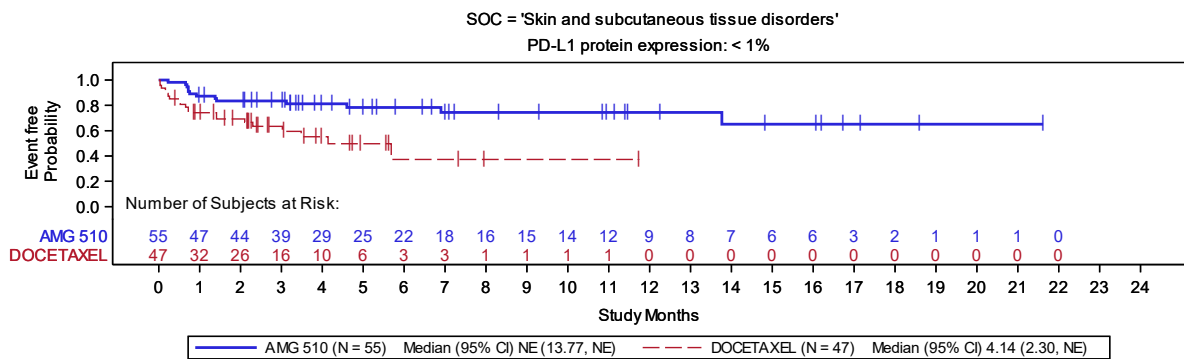


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (< 1 %)
Quelle: [Amgen 2022bi]

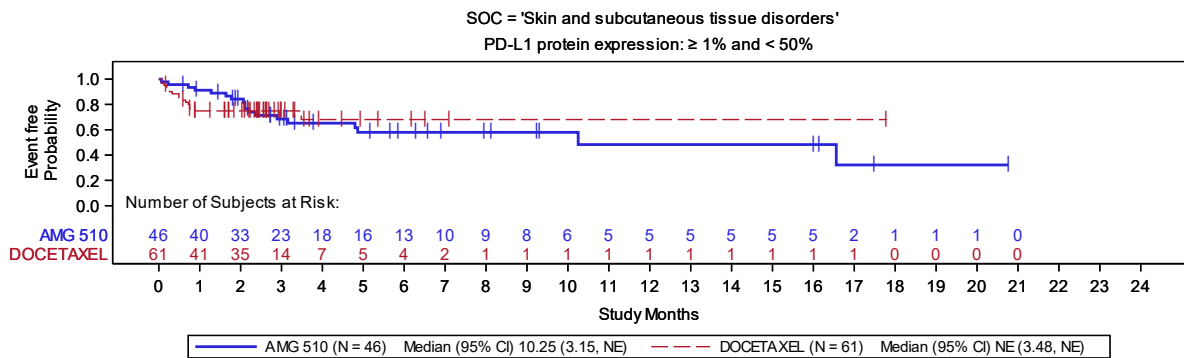


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression (≥ 1 % bis < 50 %)
Quelle: [Amgen 2022bi]

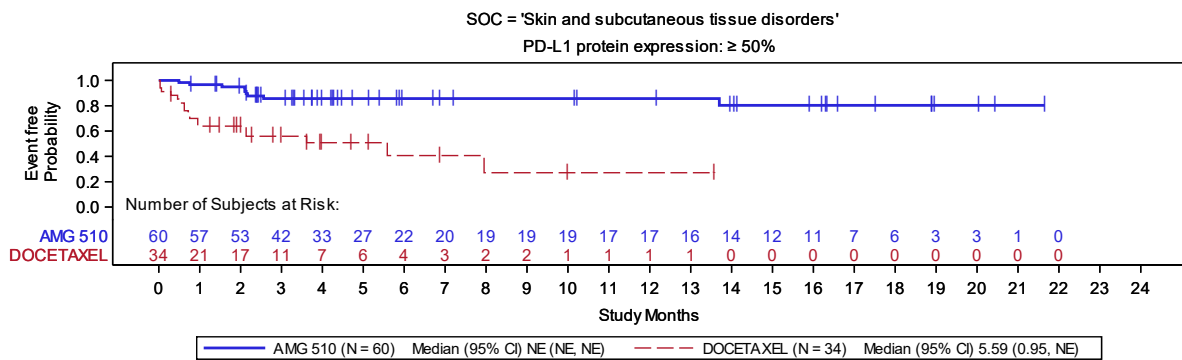


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022bi]

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen zum Endpunkt (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (SAS)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)								
Alter								
< 65 Jahre	91	8 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	85	12 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,428 [0,188, 0,975]	0,061
≥ 65 Jahre	78	2 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	15 (22,7)	18,37 [7,10; n. e.]	0,053 [0,013, 0,215]	< 0,001
Interaktions-p-Wert^c								0,037
Die Angabe von Nachkommastellen unterliegt folgenden Regeln: Für p-Werte $> 0,1$ werden zwei Nachkommastellen, bei einem p-Wert $< 0,1$ und $\geq 0,001$ drei Nachkommastellen sowie für p-Werte $< 0,001$ ein p-Wert von $p < 0,001$ angegeben.								
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.								
c: Der p-Wert (2-seitig) für die Interaktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt.								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;								
n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse;								
UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.								
Quelle: [Amgen 2023e]								

In Bezug auf die durchgeführten Interaktionstests für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigte sich nur in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Durch die gleichgerichtete Effektrichtung sowie die fehlende Systematik als Effektmodifikator ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

Während für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Alter ≥ 65 Jahre ein signifikanter Effekt für Sotorasib vorlag, zeigte sich hinsichtlich des Effektes innerhalb der Ausprägung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Alter < 65 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

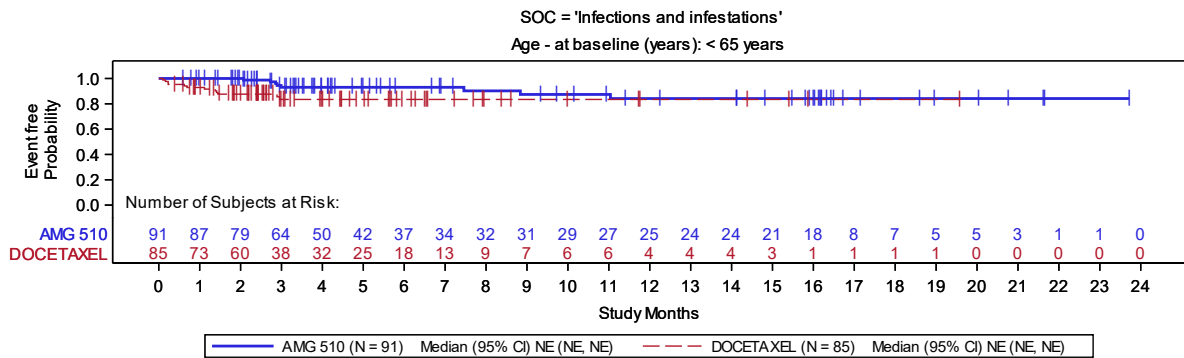


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bk]

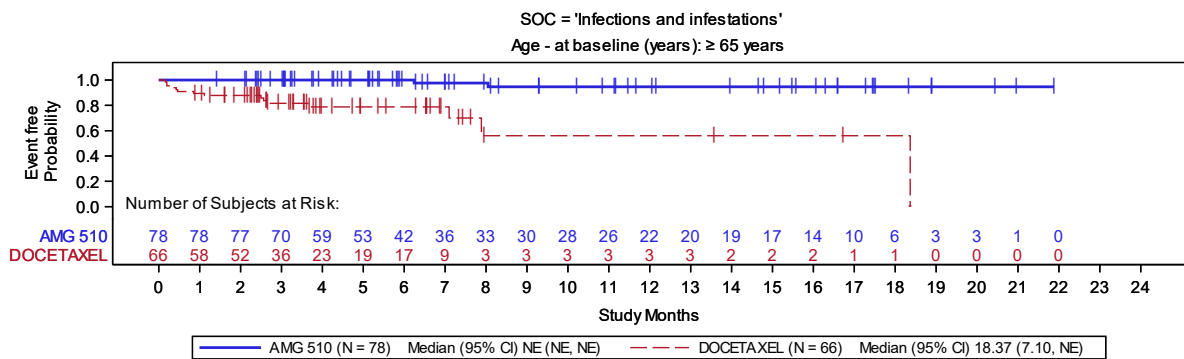


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022bk]

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit anhand des PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie CodeBreak 200 (PRO-Analyse-Set)

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals								
ECOG PS								
0	57	15 (26,3)	n. e. [13,8; n. e.]	52	22 (42,3)	8,4 [2,4; n. e.]	0,5 [0,2; 1,0]	0,0327
1	106	16 (15,1)	n. e. [15,2; n. e.]	76	38 (50,0)	2,8 [1,5; n. e.]	0,2 [0,1; 0,3]	< 0,0001
Interaktions-p-Wert^c								0,0399
Schweregrad von juckender Haut								
Anzahl an vorherigen Therapielinien								
1	71	24 (33,8)	11,3 [4,1; n. e.]	58	32 (55,2)	2,1 [1,4; n. e.]	0,5 [0,3; 0,9]	0,0220
2	63	33 (52,4)	4,4 [2,1; 15,2]	51	19 (37,3)	n. e. [3,5; n. e.]	1,5 [0,8; 2,7]	0,1960
> 2	29	20 (69,0)	2,1 [0,7; 3,5]	19	5 (26,3)	8,9 [n. e.; n. e.]	3,2 [1,1; 9,6]	0,0266
Interaktions-p-Wert^c								0,0030
Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen								
PD-L1-Proteinexpression								
< 1 %	54	19 (35,2)	13,4 [5,3; n. e.]	41	26 (63,4)	3,5 [1,5; 3,7]	0,4 [0,2; 0,7]	0,0023
≥ 1 % und < 50 %	44	22 (50,0)	5,6 [1,4; n. e.]	49	20 (40,8)	4,4 [2,1; n. e.]	1,3 [0,7; 2,4]	0,4904
≥ 50 %	58	22 (37,9)	9,0 [3,3; n. e.]	30	16 (53,3)	2,8 [1,4; n. e.]	0,6 [0,3; 1,1]	0,1095
Interaktions-p-Wert^c								0,0422
Schweregrad von Gelenkschmerzen								
Geschlecht								
Weiblich	48	18 (37,5)	n. e. [2,1; n. e.]	38	8 (21,1)	17,5 [16,6; n. e.]	1,9 [0,7; 5,0]	0,1788
Männlich	80	19 (23,8)	n. e. [10,0; n. e.]	59	17 (28,8)	n. e. [5,0; n. e.]	0,5 [0,3; 1,1]	0,0926
Interaktions-p-Wert^c								0,0326

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

Endpunkt	Sotorasib			Docetaxel			Sotorasib vs. Docetaxel	
	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Frequenz von Muskelschmerzen								
Lebermetastasen bei Studienbeginn								
Ja	28	8 (28,6)	n. e. [2,2; n. e.]	21	11 (52,4)	2,1 [0,9; n. e.]	0,4 [0,1; 1,3]	0,1228
Nein	135	85 (63,0)	3,5 [2,4; 5,6]	107	55 (51,4)	4,6 [2,8; 5,6]	1,1 [0,8; 1,6]	0,5256
Interaktions-p-Wert^c								0,0329
Frequenz von Gelenkschmerzen								
Alter								
< 65 Jahre	85	46 (54,1)	2,8 [2,1; 8,3]	69	25 (36,2)	11,5 [4,9; n. e.]	1,7 [1,0; 2,9]	0,0363
≥ 65 Jahre	78	38 (48,7)	7,1 [3,4; 9,7]	59	30 (50,8)	4,6 [2,1; 13,4]	0,7 [0,4; 1,2]	0,1832
Interaktions-p-Wert^c								0,0133
Region-2								
Nord-amerika und Europa	138	73 (52,9)	5,1 [2,8; 8,3]	109	42 (38,5)	7,6 [4,9; 17,5]	1,4 [0,9; 2,0]	0,1205
Rest der Welt	25	11 (44,0)	5,4 [1,4; n. e.]	19	13 (68,4)	1,5 [0,8; 3,5]	0,4 [0,2; 1,1]	0,0721
Interaktions-p-Wert^c								0,0371
Ethnie-2								
Asiatisch	21	9 (42,9)	5,4 [1,4; n. e.]	18	13 (72,2)	1,5 [0,8; 3,5]	0,4 [0,2; 1,0]	0,0523
Nicht-asiatisch	141	74 (52,5)	5,1 [2,8; 9,0]	109	41 (37,6)	11,5 [4,9; 17,5]	1,3 [0,9; 2,0]	0,1441
Interaktions-p-Wert^c								0,0190
a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung.								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.								
c: Der p-Wert (2-seitig) für die Interaktion wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells ermittelt.								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.								
Quelle: [Amgen 2022az]								

In Bezug auf die durchgeführten Interaktionstests für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigten sich nur vereinzelte signifikante Effektmodifikationen, von welchen manche Merkmale aufgrund

der unausgeglichene Subgruppengröße einen Zufallsbefund begünstigen. Weiterhin zeigte sich keines der Merkmale (Lebermetastasen bei Studienbeginn, Region-2 oder Ethnie-2) als konstanter Effektmodifikator über mehrere Attribute hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Für den Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals zeigte sich eine Effektmodifikation für den ECOG PS. Für beide Subgruppenausprägungen konnte ein gleichgerichteter signifikanter Vorteil für Sotorasib festgestellt werden.

Hinsichtlich der Effektmodifikation zur Anzahl an vorherigen Therapielinien beim Attribut Schweregrad von juckender Haut ergab sich ein signifikanter Vorteil für Sotorasib in der Gruppe mit einer vorherigen Therapielinie. Während eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in der Subgruppe mit mehr als zwei vorherigen Therapielinien signifikant häufiger unter Sotorasib auftrat, zeigte sich für die Subgruppe mit zwei vorherigen Vortherapien kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte trat bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer PD-L1 Proteinexpression < 1 % signifikant geringer auf als im Docetaxel-Arm. Hinsichtlich der anderen beiden Subgruppenausprägungen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Bezug auf die Effektmodifikation Geschlecht im Schweregrad von Gelenkschmerzen zeigte sich für keine der Subgruppenausprägungen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Effektmodifikation Lebermetastasen bei Studienbeginn zum Attribut Frequenz von Muskelschmerzen ergaben sich gegenläufige Effektrichtungen in den Subgruppenausprägungen, welche jeweils nicht signifikant waren.

Für die signifikante Effektmodifikation bei der Frequenz von Gelenkschmerzen für das Merkmal Alter ergab sich eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern < 65 Jahre signifikant häufiger unter Sotorasib. Bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ≥ 65 Jahre zeigte sich ein positiver Trend für Sotorasib. Für die Merkmale Region-2 und Ethnie-2 zeigten sich in den Subgruppen gegenläufige Effektrichtungen, welche jeweils nicht signifikant waren.

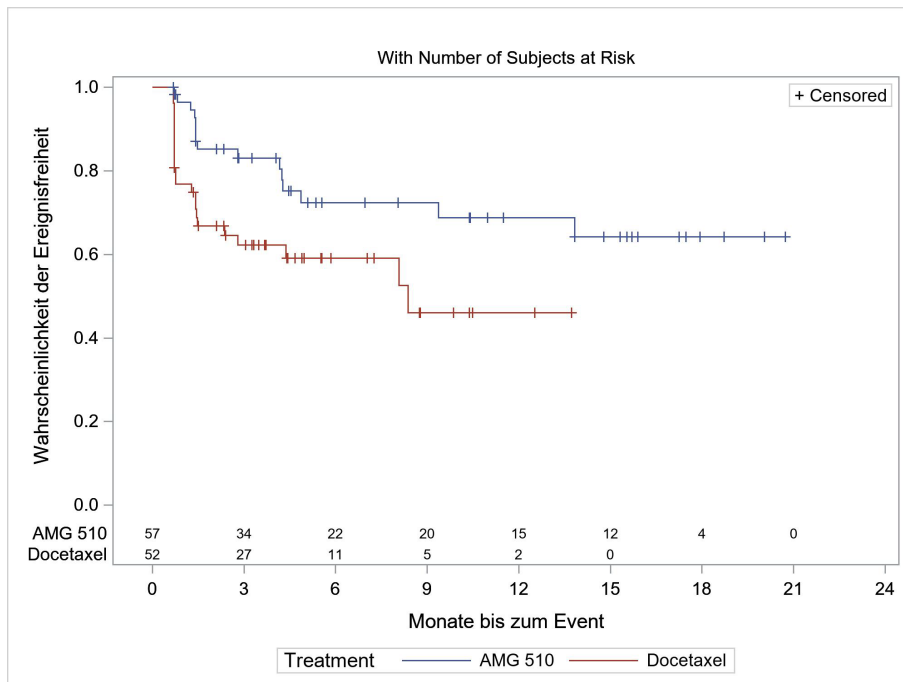


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (0)

Quelle: [Amgen 2022az]

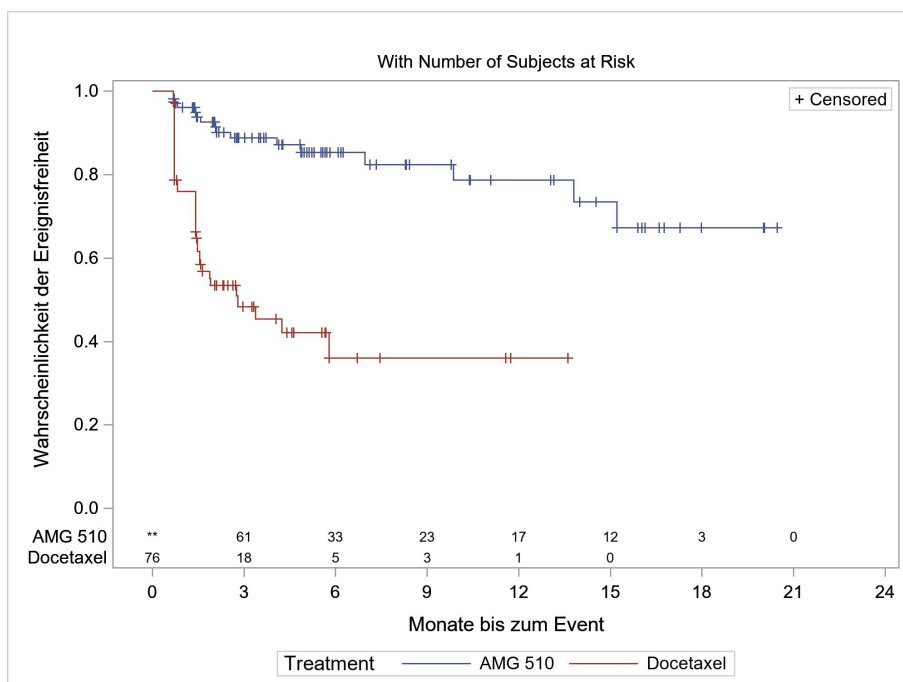


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe ECOG PS (1)

Quelle: [Amgen 2022az]

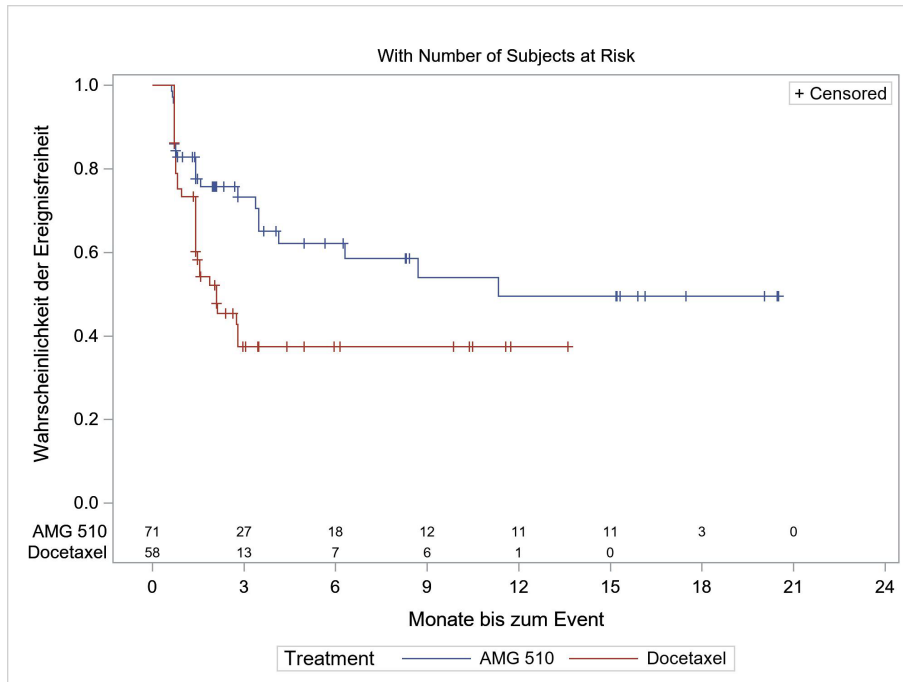


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (1)

Quelle: [Amgen 2022az]

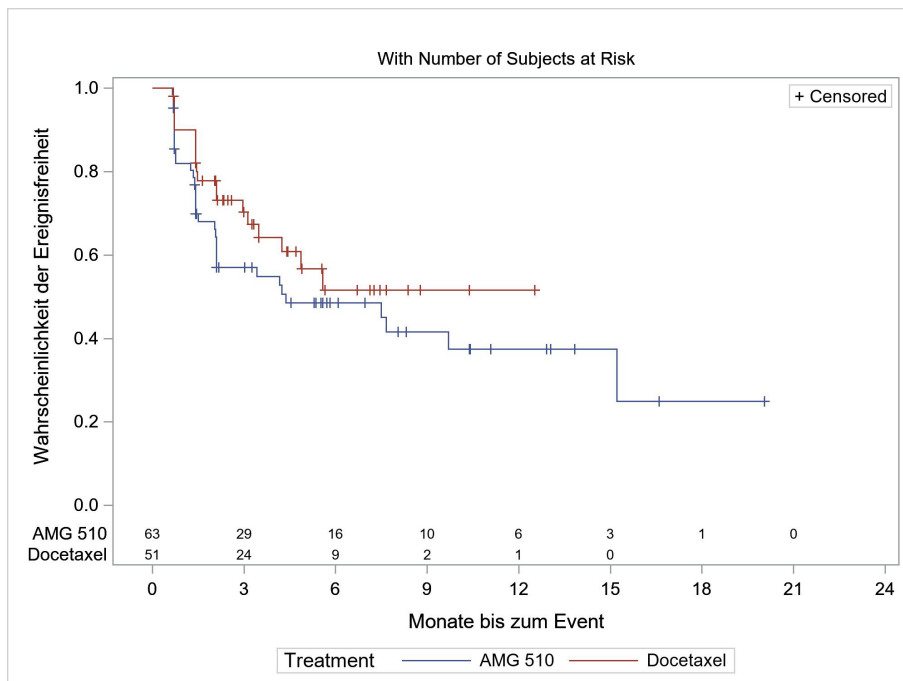


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (2)

Quelle: [Amgen 2022az]

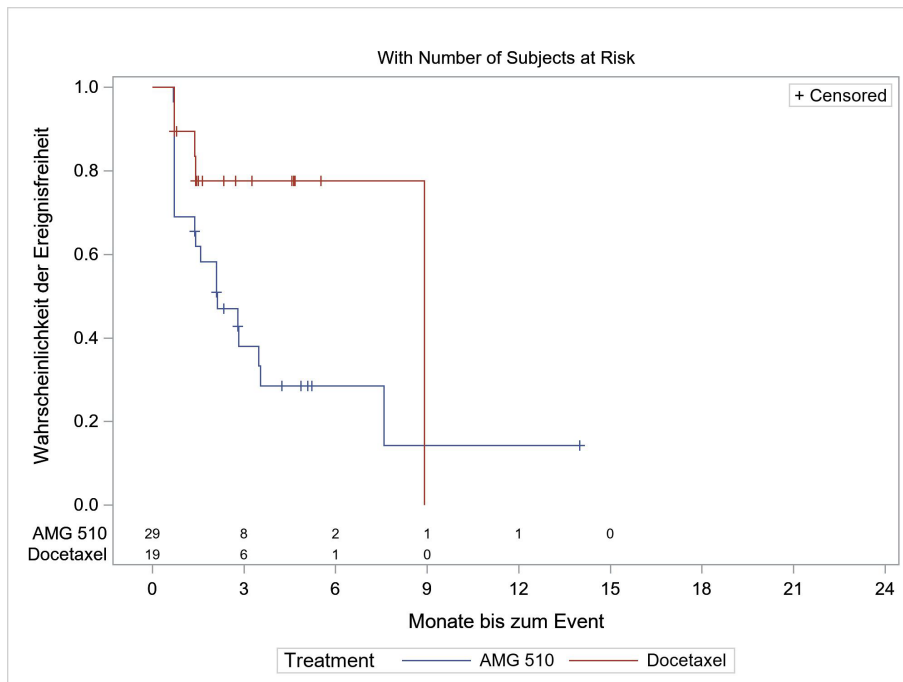


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von juckender Haut in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Anzahl an vorherigen Therapielinien (> 2)

Quelle: [Amgen 2022az]

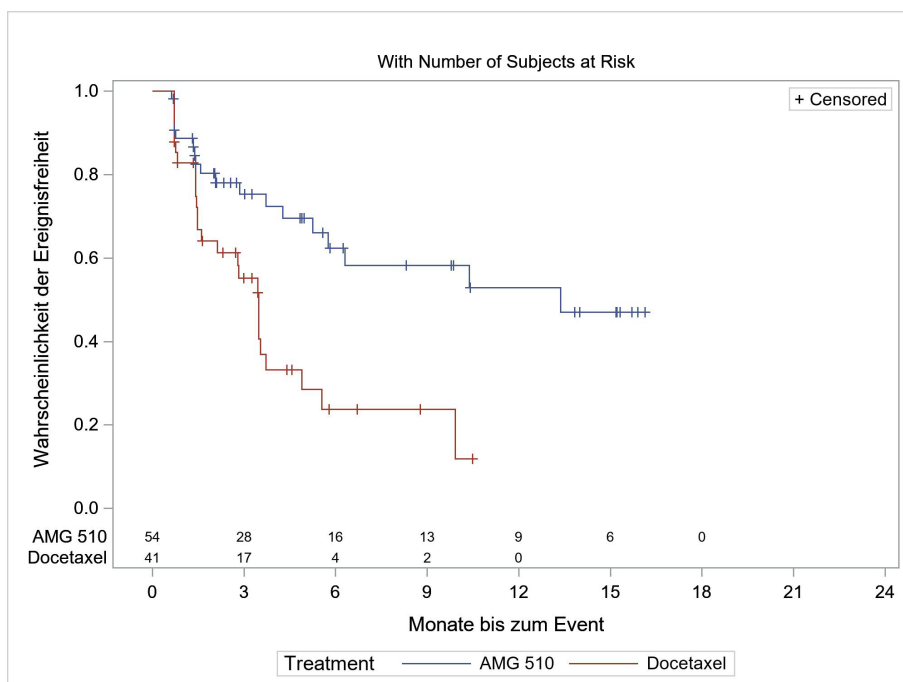


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($< 1\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

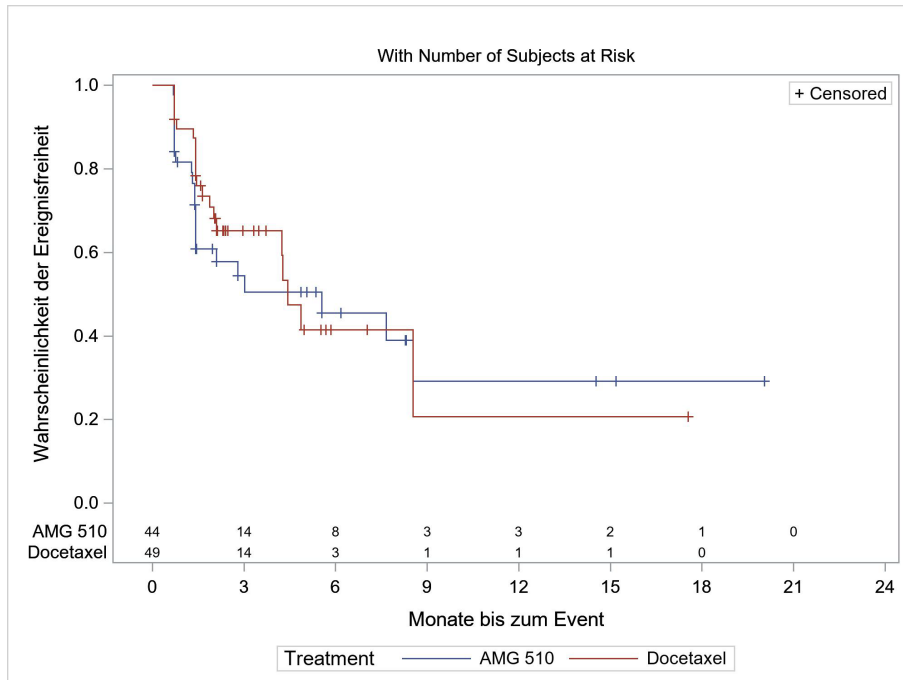


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 1\%$ und $< 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

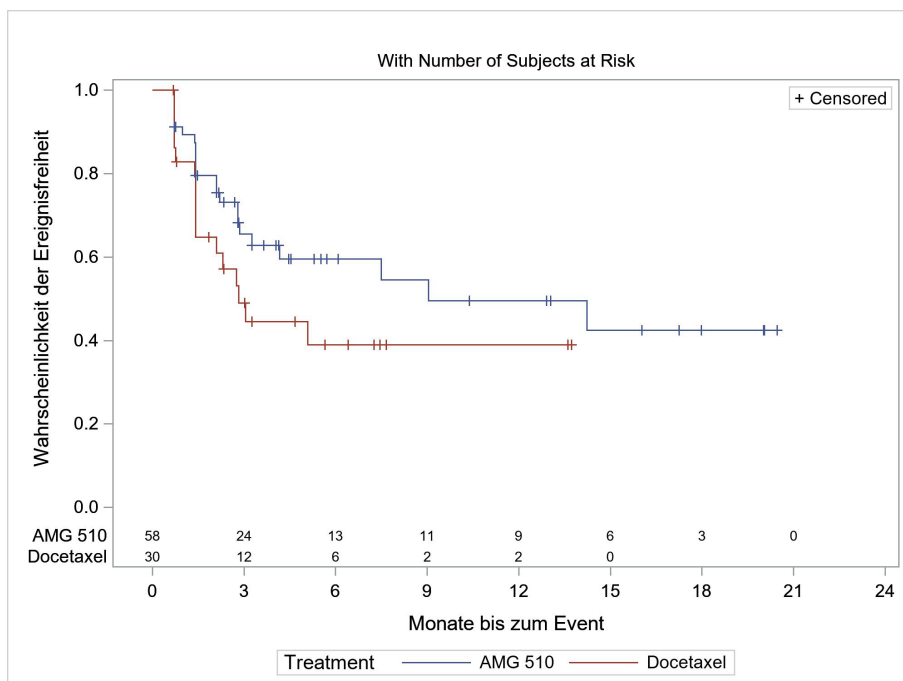


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte Schweregrad von Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe PD-L1 Proteinexpression ($\geq 50\%$)

Quelle: [Amgen 2022az]

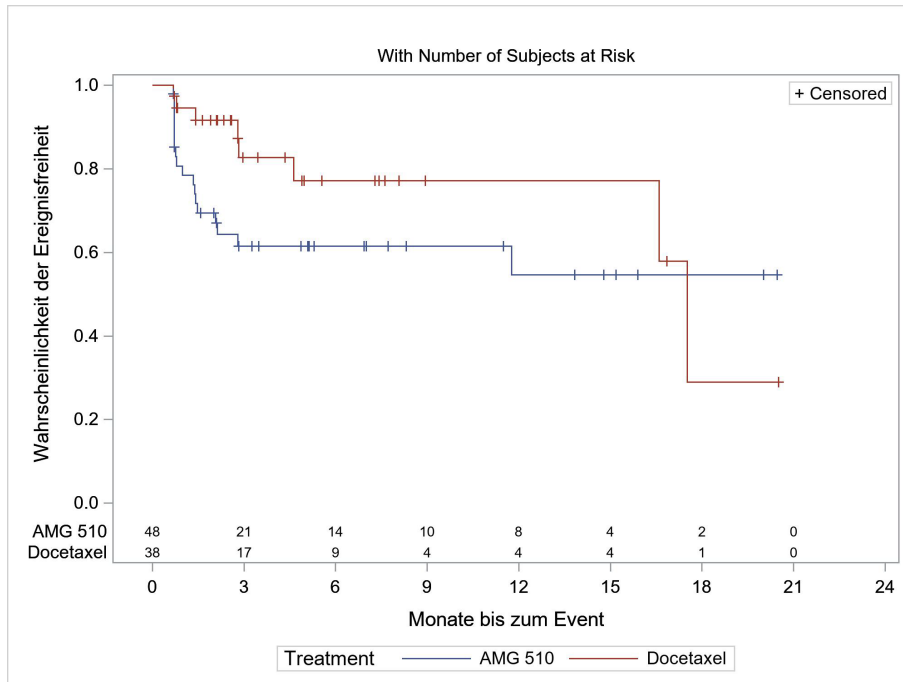


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)

Quelle: [Amgen 2022az]

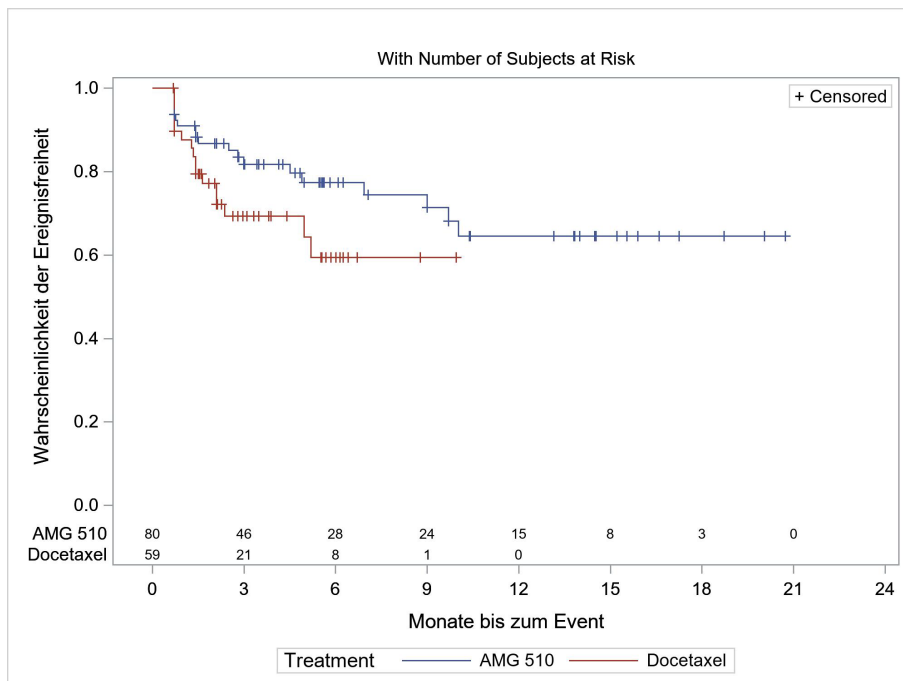


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für den Schweregrad von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)

Quelle: [Amgen 2022az]

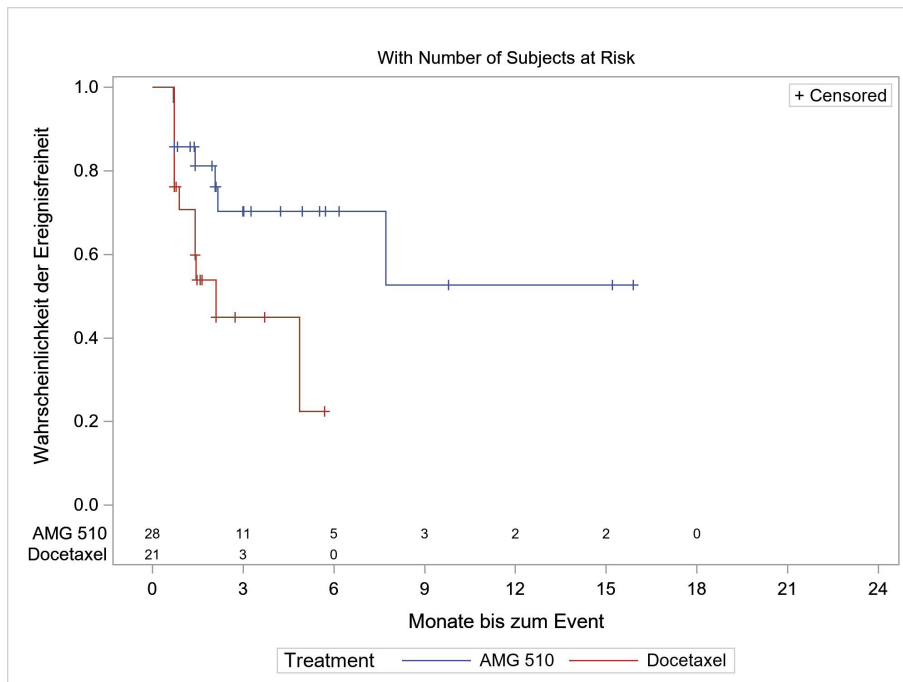


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Muskelschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen bei Studienbeginn (Ja)

Quelle: [Amgen 2022az]

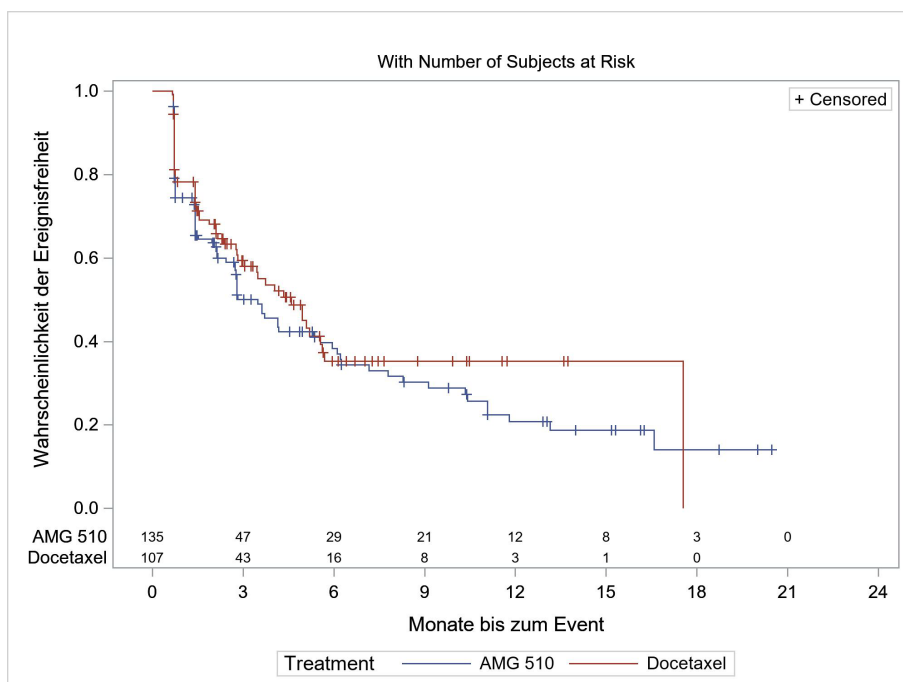


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Muskelschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Lebermetastasen bei Studienbeginn (Nein)

Quelle: [Amgen 2022az]

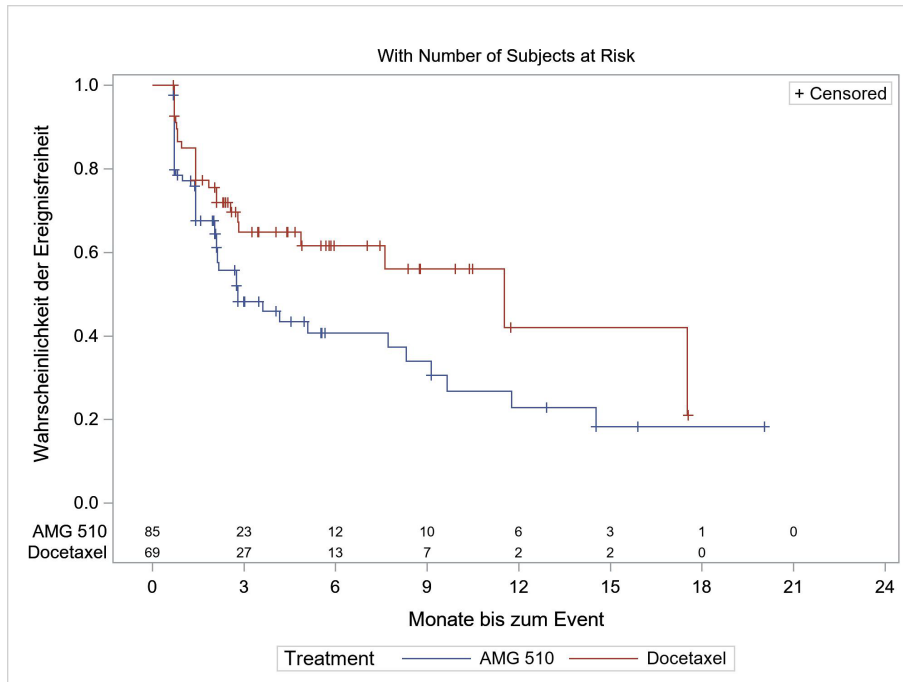


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022az]

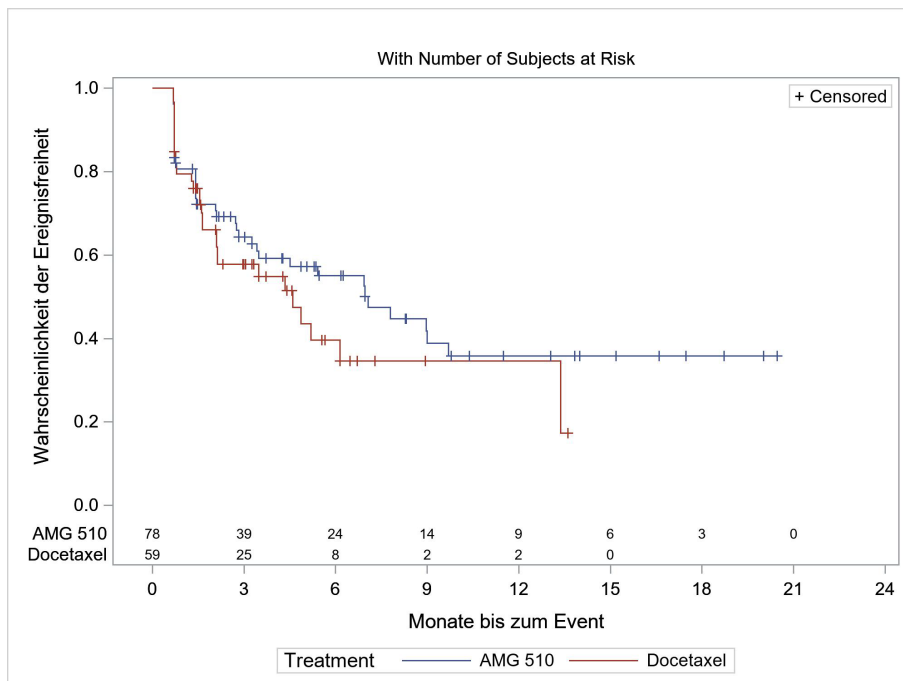


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Quelle: [Amgen 2022az]

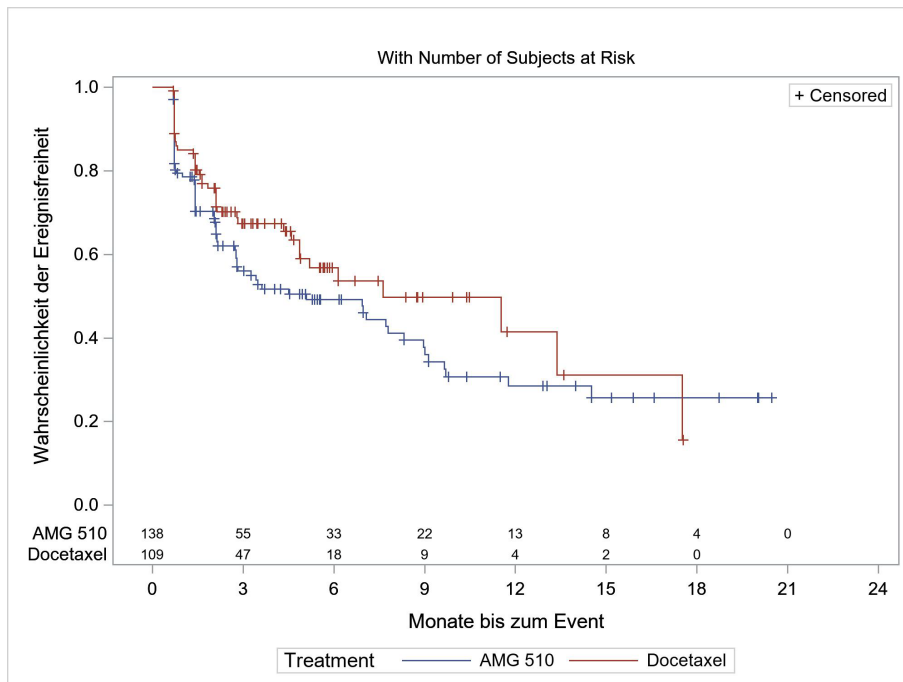


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Nordamerika und Europa)

Quelle: [Amgen 2022az]

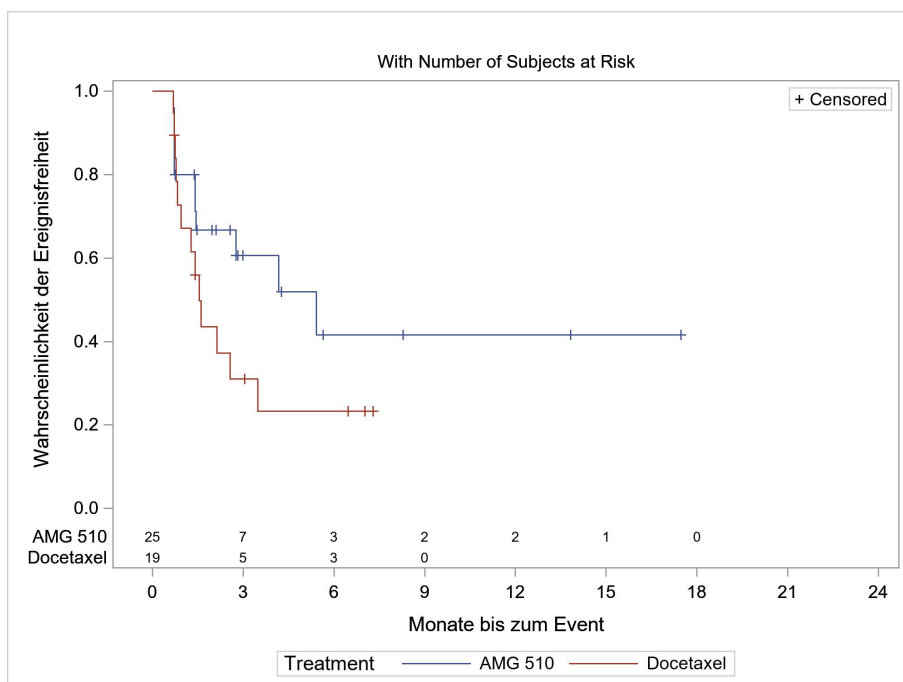


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Region-2 (Rest der Welt)

Quelle: [Amgen 2022az]

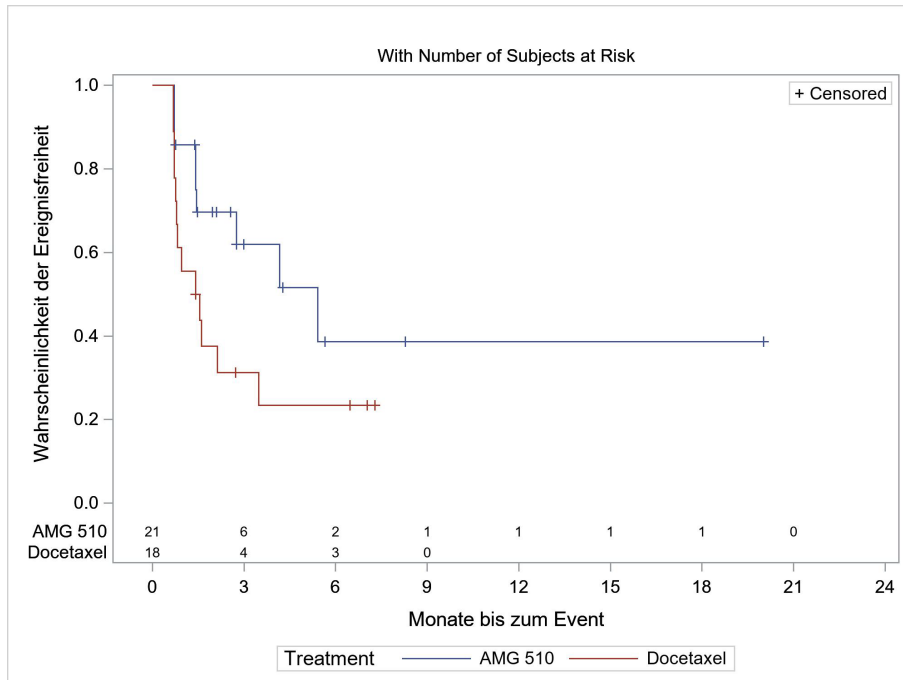


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

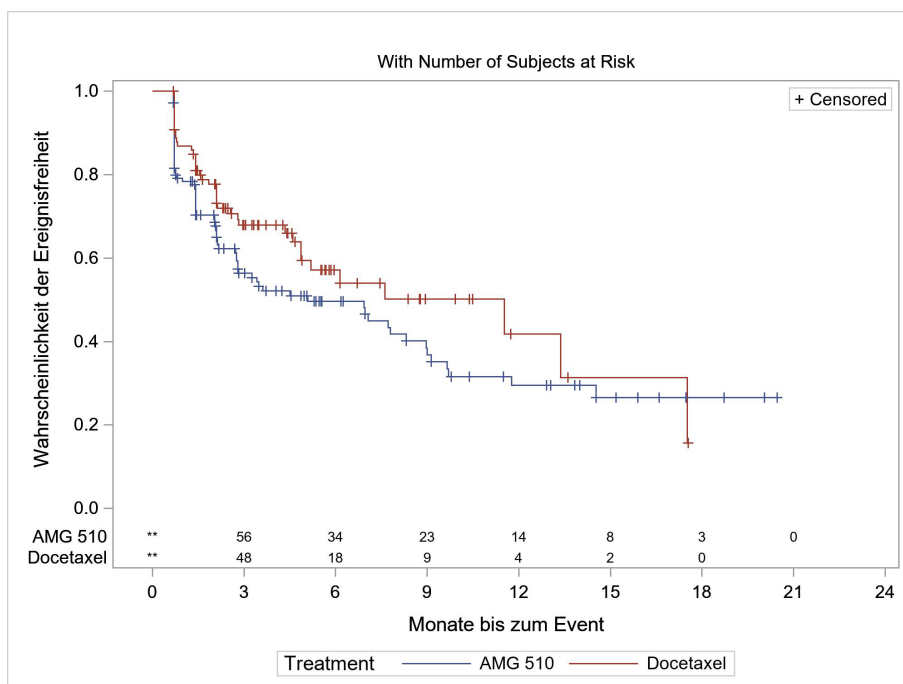


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die Frequenz von Gelenkschmerzen in der Studie CodeBreak 200 – Subgruppe Ethnie-2 (Nicht-asiatisch)

Quelle: [Amgen 2022az]

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie CodeBreak 200

Studienprotokoll / Statistischer Analyseplan / Studienbericht

1. Amgen. Clinical Study Protocol: 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: 06.01.2022. 2022 [Amgen 2022c].

2. Amgen. Statistical Analysis Plan: 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: 13.10.2021. 2021 [Amgen 2021a].

3. 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. 2022 [Amgen 2022d].

Studienregistereinträge

4. ClinicalTrials.gov. NCT04303780. Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200) [online]. Stand: 14.11.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303780> [Zugriff: 23.11.2022]. 2022 [ClinicalTrials.gov 2022].

5. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-003582-18. 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. [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003582-18/DE> [Zugriff: 23.11.2022]. 2022 [EUCTR 0000].

6. Arzneimittelinformationssystem (AMIce). EU-CTR: 2019-003582-18. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 23.11.2022]. 0000 [AMIce 0000].

Publikationen

7. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG 510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* 2020; 31(Supplement 4): S894-S895 [Reck et al. 2020].
8. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. MO01.32 CodeBreak 200: A Phase 3 Multicenter Study of Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor, versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS p.G12C Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(1 Supplement): S29 [Reck et al. 2021].
9. Johnson, M. L., de Langen, A. J., Waterhouse, D. M., Mazieres, J., Dingemans, A. M. C. et al. LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Annals of Oncology* 2022; 33(Supplement 7): S1417-S1418 [Johnson et al. 2022].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzstufe

Mit der Studie CodeBreak 200 liegt eine randomisierte, offene, multizentrische, aktivkontrollierte Phase III Studie vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib [G-BA 2022c].

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie CodeBreak 200 als niedrig bewertet (Anhang 4-F). Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung) entsprach den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde konsequent umgesetzt. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotenzial identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie CodeBreak 200 mit niedrig beurteilt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in der Studie CodeBreak 200 standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist anhand objektiver Kriterien bestimmbar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung. Auf Basis des möglichen Cross-Overs aus dem Docetaxel- in den Sotorasib-Arm, kann jedoch eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch eingestuft wird. Um einer möglichen Verzerrung durch das offene Studiendesign entgegenzuwirken, wurden Endpunkte, die das Ansprechen oder die Progression betrafen, durch ein BICR beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST Version 1.1). Bei Endpunkten, die auf einer Selbsteinschätzung der Patientin oder des

Patienten beruhen, wie Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem PRO-CTCAE sowie FACT-G GP5 zur Sicherheit, konnte die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte als hoch eingestuft. Bei UE und AESI jeglichen Schweregrads ist die Möglichkeit einer erhöhten Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls nicht auszuschließen. Für UE, die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen.

Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie CodeBreak 200 als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Dies gilt insbesondere für die Endpunkte zum Ansprechen, das PFS und Endpunkte zur Sicherheit, außer UE jeglichen Schweregrads. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von PRO, wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten normalerweise von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen wäre. Die gleichgerichteten und konsistenten Effekte über die verschiedenen Erfassungsinstrumente sowie die vorliegenden Effektstärken lassen eine erhöhte Verzerrung jedoch ausschließen, weshalb ebenso von einem Hinweis auszugehen ist. Gleichmaßen liegen auch für die Nutzensaussagen der Endpunkte UE jeglichen Schweregrads unter Berücksichtigung der PRO keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Sotorasib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, beurteilt wird, sind in Tabelle 4-118 zusammengefasst.

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie CodeBreak 200

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mortalität

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 63,7 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Sotorasib bzw. 54,0 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Docetaxel-Arm. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 10,6 Monaten unter Sotorasib und 11,3 Monaten unter Docetaxel zeigte

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,010 (95 %-KI [0,766; 1,331]), $p = 0,94$).

Gründe für das Ergebnis zum Gesamtüberleben, war die Reduktion der Studienpopulation von 650 auf 345 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer basierend auf der Anforderung der FDA sowie die Erlaubnis eines Cross-overs vom Docetaxel- in den Sotorasib-Arm (N = 46 bzw. 26,4 % in der Studie; siehe Tabelle 4-22).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass der Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CodeBreak 200 nicht aussagekräftig und der **Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität nicht bewertbar und damit **nicht belegt** ist.

Morbidität

PFS

Die Analyse des primären Endpunkts PFS, bewertet anhand eines BICR, zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,663 (95 %-KI [0,509; 0,864]), $p = 0,003$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Sotorasib um 33,7 % geringer als im Docetaxel-Arm. Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Sotorasib-Arm 5,6 Monate bzw. 4,5 Monate unter Docetaxel. Die supportive Analyse zum PFS anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt (HR: 0,645 (95 %-KI [0,504; 0,824]), $p < 0,001$) sowie die weiteren durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten den statistisch signifikanten Vorteil von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel und die Robustheit des Effektes.

Hinsichtlich einer Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie (siehe Tabelle 4-22) zeigte sich ein Vorteil bzw. Trend zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,867 (95 %-KI [0,670; 1,121]), $p = 0,28$).

Ansprechen

Unter Sotorasib erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnittes mehr als doppelt so viele Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ein Gesamtansprechen anhand des BICR im Vergleich zum Docetaxel-Arm (28,1 % vs. 13,2 %). Dies entspricht einer signifikanten Verbesserung der ORR um 14,8 Prozent unter Sotorasib (ARR: 14,8 (95 %-KI [6,4; 23,1]), $p < 0,001$; RR: 2,125 (95 %-KI [1,352; 3,340]), $p < 0,001$). Neben einem besseren Gesamtansprechen zeigte sich auch eine höhere Rate der Krankheitskontrolle unter Sotorasib (82,5 %) im Vergleich zu Docetaxel (60,3 %). Der Unterschied von 21,8 % war statistisch signifikant zugunsten von Sotorasib und zeigte sich über alle Effektschätzer hinweg (RR: 1,359 (95 %-KI [1,183; 1,561]), $p < 0,001$).

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8,6 Monate im Sotorasib-Arm und 6,8 Monate im Docetaxel-Arm. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verlängerung des Ansprechens um 1,8 Monate unter Sotorasib gegenüber Docetaxel (HR: 0,422 (95 %-KI [0,219; 0,815]), $p = 0,022$).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu den jeweiligen Auswertungen zum Ansprechen bestätigten die bessere Krankheitskontrolle unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen der etablierten und validierten generischen sowie krebsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30 / LC13, EQ-5D VAS, PGI-C sowie der BPI-SF berücksichtigt. Für alle Endpunkte wurden auf Basis der Unterschiede in den Beobachtungszeiten die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 15 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten sich zum Datenschnitt für die vier Skalen Fatigue (HR: 0,44 (95 %-KI [0,32; 0,62]), $p < 0,0001$), Atemnot (HR: 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), $p = 0,0113$), Appetitlosigkeit (HR: 0,68 (95 %-KI [0,49; 0,96]), $p = 0,0279$) und Obstipation (HR: 0,52 (95 %-KI [0,36; 0,74]), $p = 0,0002$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Auch in Bezug auf die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome, ermittelt anhand des EORTC QLQ-LC13, ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib. Eine relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte trat im Sotorasib-Arm im Vergleich zum Docetaxel-Arm in den Skalen Atemnot (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,57]), $p < 0,0001$), Husten (HR: 0,50 (95 %-KI [0,33; 0,76]), $p = 0,0010$), Hämoptyse (HR: 0,39 (95 %-KI [0,20; 0,78]), $p = 0,0058$), Alopezie (HR: 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,12]), $p < 0,0001$), periphere Neuropathie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,87]), $p = 0,0063$), wunder Mund (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,60]), $p < 0,0001$) und Dysphagie (HR: 0,61 (95 %-KI [0,40; 0,93]), $p = 0,0210$) statistisch signifikant seltener auf. Darüber hinaus zeigte sich bei zwei von vier Skalen ein positiver Trend zugunsten von Sotorasib.

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS trat unter Sotorasib (Median: 5,2 Monate) im Vergleich zu Docetaxel (Median: 1,6 Monate) mehr als dreimal später ein. Der Behandlungsunterschied entspricht einer um 45,0 % statistisch signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu erleiden (HR: 0,55 (95 %-KI [0,40; 0,76]), $p = 0,0002$).

Die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-C. Für die Symptome Husten (HR: 0,24 (95 %-KI [0,09; 0,66]), $p = 0,0028$) und Kurzatmigkeit (HR: 0,26 (95 %-KI [0,12; 0,56]), $p = 0,0002$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Für das Symptom Schmerzen in der Brust ergab sich ein Vorteil zugunsten von Sotorasib. Die Ergebnisse des PGI-C sind konsistent zu den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 / LC13, in welchen sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter Sotorasib in Bezug auf Husten und Kurzatmigkeit / Atemnot zeigte.

In Bezug auf die Schmerzsymptomatik, beurteilt anhand des BPI-SF, zeigte sich für die einzelnen Schmerzdimensionen jeweils ein positiver Trend unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel

Gesamtschau Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Gesundheitskala, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, waren durchweg nur positive Effekte unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel zu beobachten. Für den globalen Gesundheitsstatus (HR: 0,68 (95 %-KI [0,50; 0,94]), $p = 0,0190$), die körperliche Funktion (HR: 0,51 (95 %-KI [0,36; 0,72]), $p = 0,0001$), die Rollenfunktion (HR: 0,62 (95 %-KI [0,46; 0,85]), $p = 0,0025$), die kognitive Funktion (HR: 0,66 (95 %-KI [0,47; 0,92]), $p = 0,0148$) und die soziale Funktion (HR: 0,57 (95 %-KI [0,41; 0,78]), $p = 0,0003$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied für Sotorasib gegenüber Docetaxel. Die Skala zur emotionalen Funktion war unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel vorteilhaft.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit war mit 19,9 Wochen im Sotorasib-Arm im Vergleich zu 12,0 Wochen im Docetaxel-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnittes deutlich länger. Um die damit einhergehende unterschiedliche Beobachtungsdauer angemessen zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen für die UE-Auswertungen durchgeführt. Neben der Betrachtung der unter Behandlung aufgetretenen UE, wurde zusätzlich noch das PRO-CTCAE-Instrument sowie der FACT-G GP5 zur Bewertung der Beeinträchtigung durch die hervorgerufenen UE einbezogen.

Gesamtraten UE

In der Studie CodeBreak 200 trat bei 98,2 % im Sotorasib-Arm und 98,0 % im Docetaxel-Arm mindestens ein UE auf. Der Unterschied zeigte eine um 46,0 % geringere Wahrscheinlichkeit für ein UE unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel (HR: 0,540 (95 %-KI [0,428; 0,682]); $p < 0,001$). Für das Auftreten von schweren UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,846 (95 %-KI [0,642; 1,116]), $p = 0,24$), von SUE (HR: 0,814 (95 %-KI [0,589; 1,124]), $p = 0,22$) und den Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE (HR: 0,790 (95 %-KI [0,451; 1,386]), $p = 0,40$) ergab sich jeweils ein positiver Trend für Sotorasib.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen bestätigen die Ergebnisse zur Hauptanalyse konsistent.

AESI

Im SAP wurden die AESI-Lebertoxizität, Nierentoxizität und Pneumonie a priori definiert und mit Fokus auf die Intervention ausgewählt. Zum vorliegenden Datenschnitt konnte ausschließlich für das AESI-Lebertoxizität ein signifikant höheres Auftreten unter Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei der Gesamtrate (HR: 2,721 (95 %-KI [1,483; 4,994]); $p < 0,001$) und den schweren UE (HR: 13,918 (95 %-KI [3,297; 58,761]), $p < 0,001$) beobachtet werden. Für die SUE einer Lebertoxizität war kein Unterschied zwischen Sotorasib und Docetaxel feststellbar. In Bezug auf die AESI einer Nierentoxizität und Pneumonie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE nach SOC und PT

Es zeigten sich fast ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Sotorasib (sechs SOC und 18 PTs) im Vergleich zu Docetaxel (zwei SOC und zwei PTs) hinsichtlich der UE nach SOC und PT.

Eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE nach SOC und PT unter Sotorasib konnte hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,482 (95 %-KI [0,313; 0,741]), $p < 0,001$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,439 (95 %-KI [0,297; 0,650]), $p < 0,001$), Erkrankungen des Nervensystems (HR: 0,490 (95 %-KI [0,330; 0,729]), $p < 0,001$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR: 0,692 (95 %-KI [0,491; 0,976]), $p = 0,037$), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 0,406 (95 %-KI [0,269; 0,612]), $p < 0,001$) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 0,347 (95 %-KI [0,252; 0,476]), $p < 0,001$) beobachtet werden. In Bezug auf die PTs zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten unter Sotorasib u. a. auch in den bei der Symptomatik als belastend empfundenen Ereignissen Husten (HR: 0,478 (95 %-KI [0,260; 0,876]), $p = 0,013$), Alopezie (HR: 0,064 (95 %-KI [0,020; 0,209]); $p < 0,001$), Obstipation (HR: 0,537 (95 %-KI [0,311; 0,928]), $p = 0,028$) und Fatigue (HR: 0,394 (95 %-KI [0,247; 0,629]), $p < 0,001$).

Ein höheres Auftreten unter Sotorasib ergab sich in Bezug auf die SOC Leber- und Gallenerkrankungen (HR: 5,590 (95 %-KI [1,671; 18,702]), $p = 0,002$) und Erkrankungen der

Niere und Harnwege (HR: 2,612 (95 %-KI [1,077; 6,332], $p = 0,030$) sowie die PTs erhöhte ALT (HR: 14,881 (95 %-KI [1,986; 111,486]), $p < 0,001$), erhöhte AST (HR: 14,609 (95 %-KI [1,953; 109,274]), $p < 0,001$), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR: 3,326 (95 %-KI [0,958; 11,545]); $p = 0,048$) sowie dem PT Brustschmerz (HR: 4,295 (95 %-KI [0,909; 20,302]), $p = 0,038$). Keines dieser Ereignisse spiegelte sich in einer klinisch relevanten Beeinträchtigung in der Symptomatik oder auch des FACT-G GP5 wider.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,250 (95 %-KI [0,126; 0,497]), $p < 0,001$), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,199 (95 %-KI [0,099; 0,399]), $p < 0,001$) einschließlich des PT Pneumonie (HR: 0,048 (95 %-KI [0,007; 0,353]), $p < 0,001$) sowie für das PT Fatigue (HR: 0,314 (95 %-KI [0,095; 1,045]), $p = 0,043$) aus der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel.

Das erhöhte Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR: 2,487 (95 %-KI [1,263; 4,896]), $p = 0,007$) unter Sotorasib wurde hauptsächlich durch das PT Diarrhö (HR: 4,750 (95 %-KI [1,649; 13,686]), $p = 0,002$) bestimmt, welches basierend auf den Auswertungen zur Symptomatik des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,4681$) sowie des FACT-G GP5 seitens der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als nicht belastend empfunden wurde. Zudem traten schwere UE der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien unter Sotorasib signifikant häufiger auf (HR: 2,846 (95 %-KI [1,263; 6,410]), $p = 0,010$), welche jedoch überwiegend einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können (siehe Tabelle 4-66).

SUE nach SOC und PT

In Bezug auf die SUE nach SOC und PT zeigten sich mit Ausnahme der Ereignisse zur SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien nur signifikante Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Zu diesen gehörten die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,130 (95 %-KI [0,030; 0,563]), $p = 0,002$) und die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,211 (95 %-KI [0,106; 0,418]), $p < 0,001$) einschließlich dem PT Pneumonie (HR: 0,039 (95 %-KI [0,005; 0,294]), $p < 0,001$).

PRO-CTCAE

Bei Betrachtung der Häufigkeit, des Schweregrads und / oder der Beeinträchtigung der aufgetretenen UE anhand des PRO-CTCAE zeigte sich in den Attributfragen zum Schweregrad jeweils eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit unter Sotorasib eine relevante Verschlechterung um ≥ 15 Punkte hinsichtlich Wunden, offenen Stellen in Mund / Hals (HR: 0,26 (95 %-KI [0,16; 0,42]), $p < 0,0001$), rissige Mundwinkel (HR: 0,38 (95 %-KI [0,23; 0,61]), $p < 0,0001$), Schmerzen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,93]), $p = 0,0191$) und Taubheitsgefühl in Händen oder Füßen (HR: 0,62 (95 %-KI [0,44; 0,88]), $p = 0,0064$)

gegenüber Docetaxel zu erleiden. In den weiteren Attributen bzw. -fragen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

FACT-G GP5

Das geringere Auftreten von UE sowie auch relevanten schweren und schwerwiegenden UE unter Sotorasib spiegelte sich auch anhand des FACT-G GP5 wider. Die Wahrscheinlichkeit für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der durch die Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen war unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel um 48,0 % geringer. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR: 0,52 (95 %-KI [0,38; 0,70]), $p < 0,0001$).

Gesamtschau Sicherheit

Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 zeigen, dass Sotorasib ein gutes Sicherheitsprofil aufweist und allgemein gut verträglich ist. Im Vergleich zu Docetaxel wies Sotorasib ein signifikant geringeres Auftreten von generellen UE sowie der bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT auf. Das im Vergleich zu Docetaxel bessere Sicherheitsprofil unter Sotorasib zeigte sich auch anhand der durchgeführten PRO-Instrumente, in welchen die Belastung und Beeinträchtigung durch die UE jeweils signifikant stärker unter Docetaxel empfunden werden. Die unter Sotorasib vereinzelt erhöht auftretenden Ereignisse stellten für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer hingegen keine Belastung dar, wie es mittels der Fragebögen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse hinsichtlich einer Belastung durch die Nebenwirkungen u. a. einer Alopezie, rissigen Mundwinkeln oder Taubheitsgefühl in Händen und Füßen unter Docetaxel spiegelt die für die Patientinnen und Patienten sehr belastenden Nebenwirkungen der Behandlungsrealität wider.

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

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. In der Gesamtschau kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die untersuchte schwer zu behandelnde Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, zeigen die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 für Sotorasib deutliche Vorteile in der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Sotorasib gegenüber der ZVT Docetaxel treffen:

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** auf Basis
 - einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes,
 - einer Verdoppelung der Ansprechrate,
 - einer Verbesserung der Ansprechqualität und Krankheitskontrollrate sowie Verlängerung des Ansprechens,
 - einer konsistenten bzw. stringenten Abschwächung sowie spürbarer Linderung der schweren Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik,
 - einer damit einhergehenden deutlichen und signifikanten Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.
- In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen** durch die deutliche und signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung im Behandlungsverlauf und einer dadurch deutlichen Verbesserung der Lebensqualität trotz der Schwere der Erkrankung im AWG.
- In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden** im Ausmaß beträchtlich, da die Vorteile unter der Behandlung mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel überwiegen und die hervorgerufenen Nebenwirkungen als deutlich geringer belastend und beeinträchtigend wahrgenommen werden.

Daraus ergibt sich nach Abwägung der Nutzens- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
2. Amgen. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 09.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.11.2022]. 2022a.
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. 2021a.
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]. 2022b.
5. 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.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022 [online]. Stand: 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff: 20.06.2022]. 2022a.
7. Amgen. Table 14-2.1.500. Summary of Prior Anti-Cancer Therapy (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022b.
8. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration [online]. Stand: 2011. URL: <https://work.cochrane.org/pubmed> [Zugriff: 16.04.2021]. 2011.

9. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 17.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf [Zugriff: 09.12.2022]. 2022c.
11. Amgen. Statistical Analysis Plan: 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: 13.10.2021. 2021a.
12. Amgen. Clinical Study Protocol: 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: 06.01.2022. 2022c.
13. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 1008-1014.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. [online]. Stand: 26.11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/view [Zugriff: 15.06.2022]. 2010.
15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [online]. Stand: 05.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Zugriff: 15.06.2022]. 2019.
16. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-670.
17. Cella, D., Herbst, R. S., Lynch, T. J., Prager, D., Belani, C. P. et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
18. Saad, E. D., Katz, A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-464.
19. Sencan, O., Buyukcelik, A., Yalcin, B., Boruban, M. C., Akbulut, H. et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.

20. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
21. Johnson, J. R., Williams, G., Pazdur, R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1404-1411.
22. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
23. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [Zugriff: 15.06.2022]. 2018.
24. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-162.
25. Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108-111.
26. Roughley, A., Damonte, E., Taylor-Stokes, G., Rider, A., Munk, V. C. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health* 2014; 17(7): A650.
27. Argyriou, A. A., Chroni, E., Polychronopoulos, P., Argyriou, K., Papapetropoulos, S. et al. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15(1): 90-95.
28. Cordes, M. C., Scherwath, A., Ahmad, T., Cole, A. M., Ernst, G. et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* 2014; 14: 731.
29. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
30. Nolte, S., Liegl, G., Petersen, M. A., Aaronson, N. K., Costantini, A. et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer* 2019; 107: 153-163.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) [online]. Stand: 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-495/2020-06-04_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-486.pdf [Zugriff: 04.07.2022]. 2020a.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7417/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_TrG.pdf [Zugriff: 04.07.2022]. 2021b.
33. Braun, D. P., Gupta, D., Staren, E. D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
34. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., Kaasa, S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1249-1254.
35. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
36. Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Kaasa, S., Sullivan, M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
37. Cocks, K., Cohen, D., Wisloff, F., Sezer, O., Lee, S. et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007; 43(11): 1670-1678.
38. Fayers, P. M. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [online]. Stand: 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [Zugriff: 15.12.2022]. 2001.
39. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C. M., Drechsler, M., Kalanovic, D. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev* 2014; 4(1): 2.
40. 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.
41. Wood, R., Taylor-Stokes, G., Smith, F., Chaib, C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Quality of life research* 2019; 28(7): 1849-1861.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) [online]. Stand: 02.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf [Zugriff: 17.06.2022]. 2020b.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 540. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [online]. Stand: 13.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1963/2017-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-295.pdf [Zugriff: 06.07.2022]. 2017a.
44. Szende A., J. B. u. C. J. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Springer, Dordrecht. 2014.
45. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Instruments. [online]. Stand: 09.2019. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/> [Zugriff: 17.06.2022]. 2019.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-06 [online]. Stand: 10.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf [Zugriff: 04.07.2022]. 2017b.
47. Bjelic-Radisic, V., Trutnovsky, G., Tamussino, K., Aigmüller, T., Hanzal, E. et al. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. Geburtshilfe Frauenheilkd 2013; 73(05): P66.
48. Snyder, E. S., Tao, P., Svetnik, V., Lines, C., Herring, W. J. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J Sleep Res 2021; 30(1): e13141.
49. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P., Shen, W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol 2012; 12: 30.
50. Yalcin, I., Bump, R. C. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(1): 98-101.
51. Bansal, D., Bhagat, A., Schifano, F., Gudala, K. Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). J Epidemiol Glob Health 2015; 5(4): 385-395.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. Stand: 17.10.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff: 20.06.2022]. 2019.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) [online]. Stand: 20.05.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff: 20.06.2022]. 2021c.
54. Cleeland, C. S., Ryan, K. M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994; 23(2): 129-138.
55. Kumar, S. P. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care* 2011; 17(2): 108-115.
56. Radbruch, L., Loick, G., Kiencke, P., Lindena, G., Sabatowski, R. et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(3): 180-187.
57. 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.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Rapid Report [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386 [Zugriff: 05.07.2022]. 2011.
59. European Medicines Agency (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS [online]. Stand: 27.07.2005. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf [Zugriff: 05.07.2022]. 2005.
60. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [online]. Stand: 12.2009. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download> [Zugriff: 05.07.2022]. 2009.

61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung [online]. Stand: 08.2013. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Zugriff: 05.07.2022]. 2013.
62. Basch, E., Reeve, B. B., Mitchell, S. A., Clauser, S. B., Minasian, L. M. et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9).
63. Dueck, A. C., Mendoza, T. R., Mitchell, S. A., Reeve, B. B., Castro, K. M. et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1051-1059.
64. Smith, A. B. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). In: Michalos, A. C., editor.: *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer Netherlands. Dordrecht. 2014: 2367-2370.
65. Amgen. SUPPLEMENTAL STATISTICAL ANALYSIS PLAN. Patient Reported Outcome Analysis. 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. Version: 1.0. Stand: 29.09.2021. 2021b.
66. Pearman, T. P., Beaumont, J. L., Mroczek, D., O'Connor, M., Cella, D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer* 2018; 124(5): 991-997.
67. Griffiths, P., Peipert, J. D., Leith, A., Rider, A., Morgan, L. et al. Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2022; 30(4): 3613-3623.
68. European Medicines Agency (EMA). Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials. [online]. Stand: 13.12.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf [Zugriff: 17.09.2022]. 2018.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678. Treatment Switching in onkologischen Studien. Auftrag: GA14-04. [online]. Stand: 30.10.2018. URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 17.09.2022]. 2018.
70. 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. 2022d.

71. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG 510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* 2020; 31(Supplement 4): S894-S895.
72. Reck, M., Spira, A., Besse, B., Wolf, J., Skoulidis, F. et al. MO01.32 CodeBreak 200: A Phase 3 Multicenter Study of Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor, versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS p.G12C Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(1 Supplement): S29.
73. Johnson, M. L., de Langen, A. J., Waterhouse, D. M., Mazieres, J., Dingemans, A. M. C. et al. LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Annals of Oncology* 2022; 33(Supplement 7): S1417-S1418.
74. ClinicalTrials.gov. NCT04303780. Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200) [online]. Stand: 14.11.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303780> [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.
75. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-003582-18. 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. [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003582-18/DE> [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.
76. Arzneimittelinformationssystem (AMIce). EU-CTR: 2019-003582-18. 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 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.
77. Amgen. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sotorasib (LUMYKRAS®). Modul 4 A. Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde [online]. Stand: 14.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5554/2022_02_14_Modul4A_Sotorasib.pdf [Zugriff: 07.07.2022]. 2022e.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1359. Sotorasib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-28 [online]. Stand: 12.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5556/2022-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotorasib_D-787.pdf [Zugriff: 07.07.2022]. 2022b.
79. Amgen. Table 14-4.8.500. Summary of Follow-up Time for Objective Response as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022f.

80. Amgen. Table 14-6.4.500. Summary of Follow-up Time for Treatment Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022g.
81. Amgen. Beobachtungsdauern zu den PRO-Endpunkten. Stand: 22.10.2022. 2022h.
82. 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.
83. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [online]. Stand: 15.09.2020. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> [Zugriff: 14.06.2022]. 2020.
84. Amgen. Table 14-4.2.500. Summary of Overall Survival (Full Analysis Set). Stand: 29.09.2022. 2022i.
85. Skoulidis, F., Li, B. T., Dy, G. K., Price, T. J., Falchook, G. S. et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. N Engl J Med 2021; 384(25): 2371-2381.
86. Amgen. Figure 14-4.14.500. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Per-protocol Set) (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022j.
87. Amgen. Figure 14-4.15.500. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival With Initiation of New Anti-cancer Therapy Treated as OS Event (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022k.
88. Amgen. Table 14-4.1.500. Summary of Progression-Free Survival as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 29.09.2022. 2022l.
89. Amgen. Table 14-4.13.500. Progression-Free Survival as Assessed by the Investigators (Full Analysis Set). Stand: 26.10.2022. 2022m.
90. Amgen. Figure 14-4.10.500. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival With Initiation of New Anti-cancer Therapy Treated as PFS Event as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022n.
91. Amgen. Figure 14-4.11.500. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival With LTFU/Withdrawal of Consent Treated as PFS Event as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022o.
92. Amgen. Figure 14-4.12.500. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Per-protocol Set). Stand: 16.09.2022. 2022p.
93. Amgen. Figure 14-4.13.500. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee Based on Scheduled Assessment Dates Instead of Actual Assessment Dates (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022q.

94. Amgen. Table 14-4.4.500. Summary of Objective Response as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 29.09.2022. 2022r.
95. Amgen. Table 14-4.5.500. Summary of Disease Control Rate as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 29.09.2022. 2022s.
96. Amgen. Table 14-4.3.500. Summary of Duration of Response as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Responders in Full Analysis Set). Stand: 29.09.2022. 2022t.
97. Amgen. Table 14-4.12.500. Sensitivity Analyses of Duration of Response (Full Analysis Set). Stand: 26.10.2022. 2022u.
98. Amgen. Figure 14-4.3.500. Kaplan-Meier Plot of Duration of Response as Assessed by the Blinded Independent Central Review Committee (Full Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022v.
99. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1377. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A22-40 [online]. Stand: 28.06.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf [Zugriff: 07.07.2022]. 2022c.
101. Amgen. Table 14-11.10.702. Compliance Rates in PRO Instruments Over Time. Stand: 29.09.2022. 2022w.
102. Amgen. Nutzendossier für Sotorasib in NSCLC. Time-to-Event Analysen zu den PRO-Analysen - Tod ist kein Event. Stand: 22.10.2022. 2022x.
103. Amgen. Nutzendossier für Sotorasib in NSCLC. Metrische Endpunkte, MMRM-Analysen. Stand: 22.10.2022. 2022y.
104. Amgen. Table 14-6.2.501. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022z.
105. Amgen. Table 14-6.2.502. Summary of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022aa.
106. Amgen. Table 14-6.2.503. Summary of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ab.
107. Amgen. Table 14-6.2.504. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Leading to Discontinuation of Treatment (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ac.
108. Amgen. Figure 14-6.1.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ad.

109. Amgen. Figure 14-6.2.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ae.

110. Amgen. Figure 14-6.3.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022af.

111. Amgen. Figure 14-6.4.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Leading to Discontinuation of Treatment (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ag.

112. Amgen. Table 14-6.2.514. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ah.

113. Amgen. Table 14-6.2.515. Summary of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ai.

114. Amgen. Table 14-6.2.516. Summary of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022aj.

115. Amgen. Figure 14-6.20.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ak.

116. Amgen. Figure 14-6.21.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022al.

117. Amgen. Figure 14-6.22.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022am.

118. Amgen. Table 14-6.2.511. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Interest (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022an.

119. Amgen. Table 14-6.2.512. Summary of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event of Interest (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ao.

120. Amgen. Table 14-6.2.513. Summary of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event of Interest (Safety Analysis Set). Stand: 28.09.2022. 2022ap.

121. Amgen. Figure 14-6.11.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Hepatotoxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022aq.

122. Amgen. Figure 14-6.14.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Hepatotoxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ar.

123. Amgen. Figure 14-6.17.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Hepatotoxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022as.

124. Amgen. Figure 14-6.12.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Renal Toxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022at.

125. Amgen. Figure 14-6.15.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Renal Toxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022au.

126. Amgen. Figure 14-6.18.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Renal Toxicity Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022av.

127. Amgen. Figure 14-6.13.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Pneumonitis Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022aw.

128. Amgen. Figure 14-6.16.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Pneumonitis Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ax.

129. Amgen. Figure 14-6.19.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Pneumonitis Treatment Emergent Adverse Event (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022ay.

130. Amgen. Table 14-6.2.505. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 10\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 18.01.2023. 2023a.

131. Amgen. Table 14-6.2.506. Summary of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs (≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 18.01.2023. 2023b.

132. Amgen. Figure 14-6.5.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 10\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 16.01.2023. 2023c.

133. Amgen. Figure 14-6.6.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs (≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 16.01.2023. 2023d.

134. Amgen. Table 14-6.2.507. Summary of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 5\%$ Subjects or ≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 18.01.2023. 2023e.

135. Amgen. Figure 14-6.7.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 5\%$ Subjects or ≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 16.01.2023. 2023f.

136. Amgen. Table 14-6.2.509. Summary of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 5\%$ Subjects or ≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 18.01.2023. 2023g.

137. Amgen. Figure 14-6.9.500. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 5\%$ Subjects or ≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) (Safety Analysis Set). Stand: 16.01.2023. 2023h.

138. Amgen. Nutzendossier für Sotorasib in NSCLC. Time-To-Event Subgruppenanalysen zu den PRO-Endpunkten. Stand: 22.10.2022. 2022az.

139. Amgen. Figure 14-6.1.513. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Region Category 2 (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022ba.

140. Amgen. Figure 14-6.1.514. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Race as Stratified (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022bb.

141. Amgen. Figure 14-6.20.513. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events by Region Category 2 (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022bc.

142. Amgen. Figure 14-6.20.514. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events by Race as Stratified (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022bd.

143. Amgen. Figure 14-6.3.509. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Liver Metastasis (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022be.

144. Amgen. Figure 14-6.22.509. Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event Excluding Disease Progression Events by Liver Metastasis (Safety Analysis Set). Stand: 16.09.2022. 2022bf.

145. Amgen. Figure 14-6.5.501. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 10\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) by Age at Baseline (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022bg.

146. Amgen. Figure 14-6.5.505. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 10\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) by ECOG Status (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022bh.

147. Amgen. Figure 14-6.5.504. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 10\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) by PD-L1 Protein Expression (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022bi.

148. Amgen. Figure 14-6.6.509. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs (≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) by Liver Metastasis (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022bj.

149. Amgen. Figure 14-6.7.501. Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade ≥ 3 Treatment Emergent Adverse Event by MedDRA SOC and PT (Most Frequent TEAEs ($\geq 5\%$ Subjects or ≥ 10 Subjects and $\geq 1\%$ Subjects in at least One Treatment Arm)) by Age at Baseline (Safety Analysis Set). Stand: 15.09.2022. 2022bk.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	23.11.2022	
Zeitsegment	1991 – November 2022	
Suchfilter	–	
#	Suchbegriffe^a	Ergebnis
1	((lung* OR pulmo* OR bronch* OR thora* OR respirator* OR large?cell) NEAR/3 (cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malignan* OR sarcom* OR adenocarcino*)) (Word variations have been searched)	28.580
2	non?small cell (Word variations have been searched)	10.427
3	non NEAR/2 small NEAR/2 cell (Word variations have been searched)	15.255
4	NSCLC (Word variations have been searched)	10.971
5	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	8.717
6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4.878
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	29.115
8	sotorasib* OR AMG?510 OR "UNII-2B2VM6UC8G" OR 2B2VM6UC8G OR "2296729-00-3" OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR "EX-A3538" OR DB15569 OR "BS-16684" OR "HY-114277" OR "CS-0081316" OR "2296729-66-1" OR s8830 (Word variations have been searched)	16
9	#7 AND #8	11
a: Die Suche aller Suchschritte erfolgte in "All Text".		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis 22. November 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– sensitivity- and precision-maximizing version ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	267.208
2	((lung* OR pulmo* OR bronch* OR thora* OR respirator* OR large?cell) adj3 (cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malignan* OR sarcom* OR adenocarcino*)).mp.	380.554
3	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	67.367
4	non?small cell.mp.	3.510
5	(non adj2 small adj2 cell).mp.	95.235
6	NSCLC.mp.	57.023
7	exp "Adenocarcinoma of Lung"/	12.416
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	383.784
9	(sotorasib* OR AMG?510 OR UNII-2B2VM6UC8G OR 2B2VM6UC8G OR 2296729-00-3 OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR EX-A3538 OR DB15569 OR BS-16684 OR HY-114277 OR CS-0081316 OR 2296729-66-1 OR s8830).mp.	172
10	randomized controlled trial.pt.	581.532
11	controlled clinical trial.pt.	95.109
12	randomized.ab.	583.610
13	placebo.ab.	233.593
14	clinical trials as topic/	200.625
15	randomly.ab.	396.196
16	trial.ti.	274.499
17	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	1.487.400
18	exp animals/ not humans/	5.069.381
19	17 NOT 18	1.368.482
20	randomized controlled trial.pt.	581.532
21	randomized.mp.	989.699
22	placebo*.mp.	255.689
23	20 OR 21 OR 22	1.069.163
24	8 AND 9 AND 19	4
25	8 AND 9 AND 23	1

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2022	
Zeitsegment	1946 bis 22. November 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– sensitivity- and precision-maximizing version ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
26	24 OR 25	4
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2022	
Zeitsegment	1974 bis 22. November 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung neoplasms/	452.693
2	((lung* OR pulmo* OR bronch* OR thora* OR respirator* OR large?cell) adj3 (cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malignan* OR sarcom* OR adenocarcino*)).mp.	536.487
3	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	140.295
4	non?small cell.mp.	7.008
5	(non adj2 small adj2 cell).mp.	172.432
6	NSCLC.mp.	104.844
7	exp lung adenocarcinoma/	50.912
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	596.936
9	(sotorasib* OR AMG?510 OR UNII-2B2VM6UC8G OR 2B2VM6UC8G OR 2296729-00-3 OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR EX-A3538 OR DB15569 OR BS-16684 OR HY-114277 OR CS-0081316 OR 2296729-66-1 OR s8830).mp.	515
10	random*.tw.	1.859.394

11	placebo*.mp.	505.318
12	double-blind*.tw.	235.776
13	10 OR 11 OR 12	2.130.785
14	8 AND 9 AND 13	9
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.11.2022
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510 OR UNII-2B2VM6UC8G OR 2B2VM6UC8G OR 2296729-00-3 OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR EX-A3538 OR DB15569 OR BS-16684 OR HY-114277 OR CS-0081316 OR 2296729-66-1 OR s8830 [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	42

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.11.2022
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510 OR UNII-2B2VM6UC8G OR 2B2VM6UC8G OR 2296729-00-3 OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR EX-A3538 OR DB15569 OR BS-16684 OR HY-114277 OR CS-0081316 OR 2296729-66-1 OR s8830 [Search Term]
Treffer	10

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	23.11.2022
Suchstrategie	Sotorasib OR "AMG 510" OR AMG-510 OR AMG510 OR UNII-2B2VM6UC8G OR 2B2VM6UC8G OR 2296729-00-3 OR SCHEMBL20560375 OR GTPL10678 OR BCP30452 OR BCP33368 OR EX-A3538 OR DB15569 OR BS-16684 OR HY-114277 OR CS-0081316 OR 2296729-66-1 OR s8830 [Search Term]
Treffer	86 Einträge für 54 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT05598281	ClinicalTrials.gov: NCT05598281. Study to Evaluate the Effect of AMG 510 on the Pharmacokinetics (PK) of Digoxin in Healthy Participants. [online]. Stand: 28.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05598281 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[002]	NCT05581758	ClinicalTrials.gov: NCT05581758. A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics (PK) of AMG 510 in Healthy Participants. [online]. Stand: 17.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05581758 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[003]	NCT05577624	ClinicalTrials.gov: NCT05577624. A Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Participants. [online]. Stand: 13.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05577624 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[004]	NCT05568082	ClinicalTrials.gov: NCT05568082. A Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics (PK) of AMG 510 in Healthy Participants [online]. Stand: 05.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05568082 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[005]	NCT05550129	ClinicalTrials.gov: NCT05550129. Study to Evaluate the Drug-drug Interactions Between Metformin and AMG 510 in Healthy Participants [online]. Stand: 22.09.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05550129 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[006]	NCT05599828	ClinicalTrials.gov: NCT05599828. A Study to Evaluate the Impact of Acid-reducing Agents on the Pharmacokinetics (PK) of AMG 510 in Healthy Participants. [online]. Stand: 31.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05599828 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[007]	NCT05581992	ClinicalTrials.gov: NCT05581992. Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics (PK) of AMG 510 in Healthy Participants. [online]. Stand: 17.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05581992 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[008]	NCT05578859	ClinicalTrials.gov: NCT05578859. A Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AMG 510 Following a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05578859 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[009]	NCT05571163	ClinicalTrials.gov: NCT05571163. A Study to Evaluate the Relative Bioavailability of AMG 510 Administered as Tablets and as a Water Dispersion in Healthy Participants. [online]. Stand: 07.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05571163 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[010]	NCT05045638	ClinicalTrials.gov: NCT05045638. Effect of Coadministration of Sotorasib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. [online]. Stand: 23.11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045638 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[011]	NCT05327491	ClinicalTrials.gov: NCT05327491. A Study in Healthy Volunteers to Compare the Pharmacokinetics of Sotorasib Administered as 1 or 2 Tablets. [online]. Stand: 04.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327491 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[012]	NCT05497557	ClinicalTrials.gov: NCT05497557. A Study to Evaluate the Impact of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Sotorasib Co-administered With an Acidic Beverage in Healthy Volunteers. [online]. Stand: 23.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05497557 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[013]	NCT05048784	ClinicalTrials.gov: NCT05048784. A Study to Compare the Pharmacokinetics of Two Different Tablets of Sotorasib in Healthy Participants. [online]. Stand: 08.02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048784 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[014]	NCT04887064	ClinicalTrials.gov: NCT04887064. Pharmacokinetics of Sotorasib in Healthy Participants and Participants With Moderate or Severe Hepatic Impairment [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887064 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[015]	NCT04933695	ClinicalTrials.gov: NCT04933695. A Study of Sotorasib (AMG 510) in Participants With Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRAS p.G12C Mutation in Need of First-line Treatment. [online]. Stand: 12.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04933695 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[016]	NCT05198934	ClinicalTrials.gov: NCT05198934. Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Participants With Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) p.G12C Mutation. [online]. Stand: 18.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05198934 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[017]	NCT05118854	ClinicalTrials.gov: NCT05118854. A Phase II Study of Neoadjuvant Sotorasib in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed for Surgically Resectable Stage IIA-III B Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 12.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05118854 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[018]	NCT05251038	ClinicalTrials.gov: NCT05251038. Study of Sotorasib Combined With Chemotherapy for Second Line Treatment of Pancreas Cancer. [online]. Stand: 26.09.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05251038 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[019]	NCT05400577	ClinicalTrials.gov: NCT05400577. Sotorasib in KRAS G12C Mutated, Resectable, Stage Ib-III A NSCLC. [online]. Stand: 02.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05400577 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[020]	NCT05180422	ClinicalTrials.gov: NCT05180422. A Phase I/II Study of AMG 510 in Combination With MVASI in Patients With Advanced, Unresectable or Metastatic KRAS G12C Mutant NSCLC With Asymptomatic Brain Metastasis. [online]. Stand: 01.07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180422 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[021]	NCT04092673	ClinicalTrials.gov: NCT04092673. Study of eFT226 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumor Malignancies. [online]. Stand: 18.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04092673 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[022]	NCT04720976	ClinicalTrials.gov: NCT04720976. JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 28.10.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720976 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[023]	NCT05313009	ClinicalTrials.gov: NCT05313009. Tarlox and Sotorasib in Patients With KRAS G12C Mutations. [online]. Stand: 04.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313009 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[024]	NCT05480865	ClinicalTrials.gov: NCT05480865. SHP2 Inhibitor BBP-398 in Combination With Sotorasib in Patients With Advanced Solid Tumors and a KRAS-G12C Mutation. [online]. Stand: 17.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480865 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[025]	NCT05054725	ClinicalTrials.gov: NCT05054725. Combination Study of RMC-4630 and Sotorasib for NSCLC Subjects With KRASG12C Mutation After Failure of Prior Standard Therapies. [online]. Stand: 21.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054725 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[026]	NCT05074810	ClinicalTrials.gov: NCT05074810. Phase 1/2 Study of VS-6766 + Sotorasib in G12C NSCLC Patients. [online]. Stand: 05.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074810 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[027]	NCT05374538	ClinicalTrials.gov: NCT05374538. VIC-1911 Monotherapy in Combination With Sotorasib for the Treatment of KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 16.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05374538 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[028]	NCT05272423	ClinicalTrials.gov: NCT05272423. Studying Pathways of Resistance in KRAS-driven Cancers. [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05272423 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[029]	NCT04667234	ClinicalTrials.gov: NCT04667234. Expanded Access of Sotorasib. [online]. Stand: 15.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667234 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[030]	NCT04380753	ClinicalTrials.gov: NCT04380753. AMG 510 Ethnic Sensitivity Study (CodeBreaK 105). [online]. Stand: 01.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380753 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[031]	NCT04185883	ClinicalTrials.gov: NCT04185883. Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101). [online]. Stand: 02.09.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185883 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[032]	NCT03600883	ClinicalTrials.gov: NCT03600883. A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreaK 100). [online]. Stand: 15.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600883 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[033]	NCT04892017	ClinicalTrials.gov: NCT04892017. A Phase 1/2 Study of DCC-3116 as Monotherapy and Combination Therapy in Patients With MAPK Pathway Mutant Solid Tumors. [online]. Stand: 31.05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892017 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[034]	NCT04959981	ClinicalTrials.gov: NCT04959981. A Study of Anti-Cancer Therapies Targeting the MAPK Pathway in Patients With Advanced NSCLC. [online]. Stand: 08.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04959981 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[035]	NCT05398094	ClinicalTrials.gov: NCT05398094. Clinical Trial of AMG510 in Stage III Unresectable NSCLC KRAS p.G12C Patients and Ineligible for Chemo-radiotherapy. [online]. Stand: 07.07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05398094 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[036]	NCT05273047	ClinicalTrials.gov: NCT05273047. RW Efficacy of Sotorasib in KRAS G12C-mutated Metastatic NSCLC. [online]. Stand: 11.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05273047 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[037]	NCT05347797	ClinicalTrials.gov: NCT05347797. Clinical Study Testing DNA Extracted From Tumour Tissue Biopsy Samples, Using the Therascreen® KRAS RGQ PCR Kit. [online]. Stand: 27.09.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05347797 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[038]	NCT05348187	ClinicalTrials.gov: NCT05348187. Clinical Performance Study Protocol for Therascreen® KRAS RGQ PCR Kit. [online]. Stand: 27.08.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348187 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[039]	NCT04625647	ClinicalTrials.gov: NCT04625647. Testing the Use of Targeted Treatment (AMG 510) for KRAS G12C Mutated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial). [online]. Stand: 10.11.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625647 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[040]	NCT05311709	ClinicalTrials.gov: NCT05311709. Sotorasib in Advanced KRASG12C-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients With Comorbidities. [online]. Stand: 02.06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311709 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp
[041]	NCT05451056	ClinicalTrials.gov: NCT05451056. An Open-label, Phase 2 trial of Sotorasib in KRAS G12C-mutant Non-small-cell Lung Cancer(NSCLC) Patients and a Translational Study to Find Acquired Resistance Mechanism to Sotorasib. [online]. Stand: 11.07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05451056 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studententyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[042]	2021-002638-18	EU-CTR: 2021-002638-18. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRASG12C Mutation in Need of First-line Treatment. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002638-18 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Patientenpopulation
[043]	2021-004008-16	EU-CTR: 2021-004008-16. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Patientenpopulation
[044]	2020-003802-30	EU-CTR: 2020-003802-30. A Phase 1/2 Study to evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumour Activity of the Myc Inhibitor OMO-103 administered intravenously in Patients with Advanced Tumours. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003802-30 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Intervention
[045]	2021-003254-23	EU-CTR: 2021-003254-23. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of the Combination of RMC-4630 and Sotorasib for Non-Small Cell Lung Cancer Subjects with KRASG12CMutation After Failure of Prior Standard Therapies. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003254-23 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Intervention
[046]	2018-001400-11	EU-CTR: 2018-001400-11. A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100). [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Studientyp
[047]	2020-004721-23	EU-CTR: 2020-004721-23. A Phase 1b/2, Master Protocol Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 510 (pINN Sotorasib) in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004721-23 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR (Fortsetzung)			
[048]	020-005279-11	EU-CTR: 2020-005279-11. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with KRAS p.G12C Mutation. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Studientyp
[049]	2021-004576-34	EU-CTR: 2021-004576-34. Phase II clinical trial of AMG510 (Sotorasib) in stage III unresectable NSCLC KRAS p.G12C patients and medically ineligible for concurrent chemo-radiotherapy_(MERIT-lung). [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004576-34 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Studientyp
[050]	2021-001696-16	EU-CTR: 2021-001696-16. Sotorasib in advanced KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer patients with comorbidities. [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001696-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 0000.	Studientyp
ICTRP			
[051]	NCT05497557	ICTRP: NCT05497557. An Open-label Study to Evaluate the Impact of Omeprazole, A Proton Pump Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Sotorasib Co-administered With an Acidic Beverage in Healthy Volunteers. [online]. Stand: 26.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05497557 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[052]	NCT05550129	ICTRP: NCT05550129. A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Drug-drug Interactions Between Metformin and AMG 510 in Healthy Subjects. [online]. Stand: 03.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05550129 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[053]	NCT05568082	ICTRP: NCT05568082. An Open-label Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Itraconazole, a CYP3A4 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Subjects. [online]. Stand: 17.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05568082 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[054]	NCT05571163	ICTRP: NCT05571163. An Open-label, Randomized, 2-Period, 2-Treatment Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of AMG 510 Administered as Tablets and as a Water Dispersion in Healthy Subjects. [online]. Stand: 17.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05571163 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[055]	NCT05577624	ICTRP: NCT05577624. An Open-label Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Rifampin, a CYP3A4 Inducer, on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Subjects. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05577624 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[056]	NCT05578859	ICTRP: NCT05578859. A Phase I, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AMG 510 Following a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects. [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05578859 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[057]	NCT05581992	ICTRP: NCT05581992. An Open-label Study to Evaluate the Drug-drug Interaction Effect of Omeprazole, a Proton-pump Inhibitor, on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Subjects. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05581992 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[058]	NCT05581758	ICTRP: NCT05581758. An Open-label, Randomized, 2-period, 2-treatment Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Subjects. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05581758 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[059]	NCT05598281	ICTRP: NCT05598281. An Open-label, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of AMG 510 on the Pharmacokinetics of Digoxin, a P-glycoprotein Substrate, in Healthy Subjects. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05598281 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[060]	NCT05599828	ICTRP: NCT05599828. An Open-label Study to Evaluate the Impact of Acid-reducing Agents on the Pharmacokinetics of AMG 510 in Healthy Subjects Under Fed Conditions. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05599828 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[061]	NCT04887064	ICTRP: NCT04887064. An Open-label Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Sotorasib in Healthy Subjects and Subjects With Moderate or Severe Hepatic Impairment. [online]. Stand: 19.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04887064 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[062]	NCT05045638	ICTRP: NCT05045638. A Phase I, Open-label, Fixed Sequence Crossover Study to Investigate the Effect of Coadministration of Sotorasib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin, a Breast Cancer Resistance Protein Substrate, in Healthy Subjects. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05045638 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[063]	NCT05048784	ICTRP: NCT05048784. An Open-label, Randomized, Two-way Crossover, Bioequivalence Study in Healthy Volunteers to Compare the Pharmacokinetics of Two Different Tablets of Sotorasib. [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048784 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[064]	ACTRN12622000973718	ICTRP: ACTRN12622000973718. SHERLOCK: Phase 2 trial of sotorasib in combination with carboplatin-pemetrexed and bevacizumab-biosimilar as first line treatment for advanced non-squamous non-small cell lung cancer; with KRAS G12C mutation. [online]. Stand: 05.09.2022. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12622000973718.aspx [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[065]	NCT05251038	ICTRP: NCT05251038. A Phase Ib/II Study of Sotorasib Combined With Chemotherapy for Second Line Treatment of KRAS p. G12C Mutated Advanced Pancreatic Cancer. [online]. Stand: 03.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05251038 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[066]	JPRN-jRCT2011210078	ICTRP: JPRN-jRCT2011210078. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects With Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) p.G12C Mutation. [online]. Stand: 02.05.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210078 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[067]	EUCTR2021-002638-18-FR	ICTRP: ECTR2021-002638-18-FR. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRASG12C Mutation in Need of First-line Treatment - CodeBreaK 201. [online]. Stand: 18.10.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002638-18 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[068]	EUCTR2021-002638-18-ES	ICTRP: ECTR2021-002638-18-ES. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Stage IV NSCLC Whose Tumors Harbor a KRASG12C Mutation in Need of First-line Treatment - CodeBreaK 201. [online]. Stand: 08.11.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002638-18 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[069]	NCT05118854	ICTRP: NCT05118854. A Phase II Study of Neoadjuvant Sotorasib in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed for Surgically Resectable Stage IIA-IIIB Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05118854 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[070]	NCT05400577	ICTRP: NCT05400577. Neoadjuvant Sotorasib in KRAS G12C Mutated, Resectable, Stage Ib-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05400577 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[071]	EUCTR2021-004008-16-DE	ICTRP: ECTR2021-004008-16-DE. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 300) - Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Subjects with KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 16.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[072]	EUCTR2021-004008-16-GR	ICTRP: ECTR2021-004008-16-GR. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation - Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Subjects with KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 07.02.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[073]	EUCTR2021-004008-16-ES	ICTRP: ECTR2021-004008-16-ES. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation - Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice for Subjects with KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004008-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[074]	NCT05198934	ICTRP: NCT05198934. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects With Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) p.G12C Mutation. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05198934 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[075]	NCT05327491	ICTRP: NCT05327491. An Open-label, Randomized, Crossover Study in Healthy Volunteers to Compare the Pharmacokinetics of Sotorasib Administered as 1 or 2 Tablets. [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05327491 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[076]	NCT05313009	ICTRP: NCT05313009. A Phase Ib / II Trial of Tarloxotinib and Sotorasib in Patients With KRAS G12C Mutations. [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05313009 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[077]	NCT05180422	ICTRP: NCT05180422. A Phase I/II Study of AMG 510 in Combination With MVASI in Patients With Advanced, Unresectable or Metastatic KRAS G12C Mutant NSCLC With Asymptomatic Brain Metastasis.. [online]. Stand: 29.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05180422 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[078]	JPRN-jRCT2051210086	ICTRP: JPRN-jRCT2051210086. Phase II study of Sotorasib plus carboplatin-pemetrexed in advanced or recurrent chemotherapy naive non-squamous, non-small cell lung cancer patients harboring KRAS G12C mutation : SCARLET study (WJOG14821L). [online]. Stand: 10.01.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051210086 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[079]	NCT04720976	ICTRP: NCT04720976. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-3312 Based Combination Therapies in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720976 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[080]	NCT05480865	ICTRP: NCT05480865. A Phase 1 Study of the SHP2 Inhibitor BBP-398 (Formerly Known as IACS-15509) in Combination With the KRAS-G12C Inhibitor Sotorasib in Patients With Advanced Solid Tumors and a KRAS-G12C Mutation. [online]. Stand: 29.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480865 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[081]	NCT05054725	ICTRP: NCT05054725. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of the Combination of RMC-4630 and Sotorasib for Non-Small Cell Lung Cancer Subjects With KRASG12C Mutation After Failure of Prior Standard Therapies. [online]. Stand: 07.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054725 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[082]	EUCTR2021-003254-23-ES	ICTRP: EUCTR2021-003254-23-ES. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of the Combination of RMC-4630 and Sotorasib for Non-Small Cell Lung Cancer Subjects with KRASG12CMutation After Failure of Prior Standard Therapies. [online]. Stand: 30.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003254-23 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[083]	NCT04092673	ICTRP: NCT04092673. A Phase 1-2 Dose-Escalation and Cohort-Expansion Study of Intravenous Zotatfin (eFT226) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumor Malignancies. [online]. Stand: 19.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04092673 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[084]	NCT05074810	ICTRP: NCT05074810. A Phase 1/2 Study of VS-6766 in Combination With Sotorasib in Patients With KRAS G12C Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05074810 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[085]	NCT05374538	ICTRP: NCT05374538. A Phase 1 Study of Aurora Kinase A Inhibitor VIC-1911 Monotherapy and in Combination With Sotorasib for the Treatment of KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 22.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05374538 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Intervention
[086]	NCT04185883	ICTRP: NCT04185883. A Phase 1b/2, Protocol Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Sotorasib Monotherapy and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101). [online]. Stand: 12.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04185883 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[087]	NCT04667234	ICTRP: NCT04667234. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of Sotorasib for the Treatment of Subjects With Previously Treated Locally Advanced Unresectable/Metastatic NSCLC With KRAS p.G12C Mutation. [online]. Stand: 12.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04667234 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[088]	NCT04380753	ICTRP: NCT04380753. A Phase 1, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 510 in Subjects of Chinese Descent With Advanced/Metastatic Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 105). [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04380753 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[089]	EUCTR2020-005279-11-ES	ICTRP: EUCTR2020-005279-11-ES. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with KRAS p.G12C Mutation - AMG 510 (INN Sotorasib) Expanded Access Protocol in Selected European Countries. [online]. Stand: 07.09.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Studientyp
[090]	NCT04959981	ICTRP: NCT04959981. A Phase 1b/2 Master Protocol of Agents Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04959981 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[091]	EUCTR2021-004576-34-ES	ICTRP: EUCTR2021-004576-34-ES. Phase II clinical trial of AMG510 (Sotorasib) in stage III unresectable NSCLC KRAS p.G12C patients and medically ineligible for concurrent chemoradiotherapy_ (MERIT-lung) - MERIT-lung. [online]. Stand: 28.03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004576-34 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[092]	NCT05398094	ICTRP: NCT05398094. Phase II Clinical Trial of AMG510 (Sotorasib) in Stage III Unresectable NSCLC KRAS p.G12C Patients and Medically Ineligible for Concurrent Chemoradiotherapy. [online]. Stand: 29.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05398094 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[093]	NCT04625647	ICTRP: NCT04625647. A Phase II Study of AMG 510 in Participants With Previously Treated Stage IV or Recurrent KRAS G12C Mutated Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (ECOG-ACRIN LUNG-MAP SUB-STUDY). [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625647 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[094]	EUCTR2020-004721-23-AT	ICTRP: EUCTR2020-004721-23-AT. A Phase 1b/2, Master Protocol Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101) - Master Protocol of Sotorasib (AMG 510) in Subjects with Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C. [online]. Stand: 08.08.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004721-23 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[095]	EUCTR2020-004721-23-ES	ICTRP: EUCTR2020-004721-23-ES. A Phase 1b/2, Master Protocol Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 510 (pINN Sotorasib) in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation - Master Protocol of AMG 510 in Subjects with Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C. [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004721-23 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[096]	EUCTR2020-005279-11-IT	ICTRP: EUCTR2020-005279-11-IT. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Expanded Access Protocol of AMG 510 (INN Sotorasib) for the Treatment of Subjects in Selected European Countries with Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with KRAS p.G12C Mutation - AMG 510 (INN Sotorasib) Expanded Access Protocol in Selected European Countries. [online]. Stand: 30.08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005279-11 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Studientyp
[097]	JPRN-jRCT2031210121	ICTRP: JPRN-jRCT2031210121. A Phase 1b/2, Protocol Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Sotorasib Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Therapies in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101). [online]. Stand: 10.01.2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210121 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[098]	NCT04892017	ICTRP: NCT04892017. A Phase 1/2, First-in-Human Study of DCC-3116 as Monotherapy and in Combination With RAS/MAPK Pathway Inhibitors in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors With RAS/MAPK Pathway Mutations. [online]. Stand: 06.06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04892017 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[099]	ACTRN12621001690842	ICTRP: ACTRN12621001690842. Single arm, open label, signal-seeking phase II study of Sotorasib (AMG-510) in patients with solid tumours harbouring KRAS G12C mutation. [online]. Stand: 12.09.2022. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12621001690842.aspx [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP (Fortsetzung)			
[100]	NCT05273047	ICTRP: NCT05273047. Assessment and Follow-up of Patients With KRAS G12C-mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Sotorasib as Part of the French Early Access Program (ATU). [online]. Stand: 22.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05273047 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[101]	NCT05311709	ICTRP: NCT05311709. Sotorasib in Advanced KRASG12C-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients With Comorbidities. [online]. Stand: 13.06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05311709 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[102]	EUCTR2021-001696-16-NO	ICTRP: EUCTR2021-001696-16-NO. Sotorasib in advanced KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer patients with comorbidities - SOLUCOM. [online]. Stand: 03.11.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001696-16 [Zugriff: 23.11.2022]. 2021.	Studientyp
[103]	NCT05451056	ICTRP: NCT05451056. An Open-label, Phase 2 trial of Sotorasib in KRAS G12C-mutant Non-small-cell Lung Cancer(NSCLC) Patients and a Translational Study to Find Acquired Resistance Mechanism to Sotorasib. [online]. Stand: 29.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451056 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp
[104]	NCT05451056	ICTRP: KCT0007591. An open-label, phase 4 trial of sotorasib in KRAS G12C-mutant non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients and a translational study to find acquired resistance mechanism to sotorasib. [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=23034 [Zugriff: 23.11.2022]. 2022.	Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CodeBreak 200

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie CodeBreak 200 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase III Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem lokal fortgeschrittenen und inoperablen oder metastasierten NSCLC mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Sotorasib gegenüber Docetaxel anhand des PFS bei vorbehandelten NSCLC-Patientinnen und Patienten mit <i>KRAS</i> G12C-Mutation.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel, bewertet anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ des OS ○ der ORR • Vergleich von PRO anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13. • Vergleich der Wirksamkeit von Sotorasib gegenüber Docetaxel anhand der DOR, TTR und DCR. • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Sotorasib gegenüber Docetaxel. • Vergleich des Effektes der Behandlung von Sotorasib gegenüber Docetaxel auf andere behandlungs- und krankheitsbezogene Symptome sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Sotorasib und seiner wichtigsten Metaboliten. <p>Primäre Hypothese</p> <p>H₀₁: Die PFS-Überlebensverteilung der Sotorasib-Gruppe ist vergleichbar zur Docetaxel-Gruppe. H₁₁: Die beiden PFS-Überlebensverteilungen sind unterschiedlich.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert, Zuteilungsverhältnis: 1:1</p> <p>Verblindung: offene Studie</p> <p>Studienhorizont:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28-tägige Screening-Phase • + circa achtmonatige Behandlungsphase • Sicherheitsnachbeobachtung: 30 Tage (± sieben Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation • + bis zu fünf Jahre Langzeitnachbeobachtung • gesamte Studiendauer: ca. sechseinhalb Jahre

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausführung: aktivkontrolliert, zweiarmig, parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, multinational</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn erfolgten drei Protokollanpassungen (Superseding Amendment zwei, Amendment drei und vier). Zwei Anpassungen fanden vor Studienbeginn statt (Amendment eins und zwei).</p> <p>Amendment 1 (21. Januar 2020)</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die folgenden Anmerkungen der Zulassungsbehörden zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 1.3, „Schedule of Activities“, Tabelle 1-1 und Tabelle 1-2 wurden aktualisiert, um Auswertungen zu Schilddrüsenfunktionstests zu inkludieren: Schilddrüsenfunktionstests wurden zum Zeitpunkt des Screenings, vor der Dosis an Tag eins jedes Zyklus, am Ende der Behandlung und bei der Sicherheitsnachbeobachtung aufgenommen. Sie sollten auch durchgeführt werden, wenn der Studienteilnehmer klinische Anzeichen oder Symptome aufwies, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hindeuteten. • Leitlinien zur Lebertoxizität unter Sotorasib wurden zum Management und der Überwachung von Studienteilnehmern mit erhöhter Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder alkalischer Phosphatase (ALP) während der Studie hinzugefügt. • Spezifizierung des Abschnitts zur Bestimmung des Stichprobenumfangs zur Verdeutlichung, dass die Studie nicht nach den PFS-Analysen beendet wird und die Studienteilnehmer weiterhin für das OS bis zur Erreichung der angestrebten Anzahl an Ereignissen beobachtet werden, um die OS-Analysen und eine zuverlässige Beschreibung der Gesamtheit der Daten zu ermöglichen. • Abschnitt 1.3, „Schedule of Activities“, Tabelle 1-2 wurde aktualisiert, um die Bewertung von Cholesterin- und Triglycerid-Werten aufzunehmen: Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel sollen vor der Einnahme an Tag eins jedes zweiten Zyklus (d. h. Zyklus eins, drei, fünf, sieben usw.) erhoben werden. • Hinzufügen einer Exposition-Ansprechen-Analyse in Abschnitt drei, „Zielsetzungen und Endpunkte, Explorativ“, um die Korrelation zwischen der Sotorasib-Exposition und dem objektiven Ansprechen zu bewerten. • Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung: Anzahl der vorangegangenen Therapielinien wurde zu 1 versus 2 versus > 2 überarbeitet. <p><u>Weitere Änderungen des Protokolls:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einschränkung der Nahrungsaufnahme zum Zeitpunkt der Verabreichung von Sotorasib wurde gestrichen, da die Studien, in denen die Auswirkungen von Nahrungsmitteln (fettreiche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mahlzeiten) auf die PK-Eigenschaften von Sotorasib untersucht wurden, gezeigt haben, dass fettreiche Mahlzeiten offenbar keine klinisch bedeutsame Veränderung der Sotorasib-Exposition bewirken.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des Leitfadens zur Empfängnisverhütung und Erhebung von Informationen über Schwangerschaft und Stillzeit auf der Grundlage von Daten aus kürzlich abgeschlossenen nicht-klinischen Studien (kein genotoxisches Risiko unter Sotorasib auf der Grundlage eines kürzlich abgeschlossenen guten Laborpraxis (GLP)-konformen In-vitro-Ames-Tests zur bakteriellen Mutagenität und einer In-vivo-Genotoxizitätsstudie, einschließlich des Erythrozyten-Mikronukleustests und des alkalischen Comet-Assays). • Darstellung des jüngsten Datenschnittes der Phase I / II Studie 20170543. • Der Abschnitt zur Dosisänderung wurde aktualisiert, um die im Rahmen der Studie zulässigen Schritte zur Dosisreduktion darzulegen. • Leitlinien für das Management und die Überwachung von Studienteilnehmer mit erhöhter AST, ALT oder ALP wurden hinzugefügt. • Redaktionelle Änderungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Angabe der Indikation; ○ Weitere zulässige Techniken zur Tumorbeurteilung; ○ Einführung in die Rationale für die Wahl von Docetaxel als Vergleichstherapie, um Klarheit zu schaffen und Redundanz zu vermeiden; ○ Einschlusskriterium 105: Klarstellung, dass die Patientinnen und Patienten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben müssen. <p>Amendment 2 (03. Juni 2020)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 03. Juni 2020 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Analysezeitplans, um die Identifizierung und Quantifizierung der Biomarkerexpression auf Protein-, Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)- und Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Ebene einzubeziehen. • Im Falle einer Krankheitsprogression wird der Studienteilnehmer, der die Behandlung mit Sotorasib nicht fortsetzt, ermutigt, sich in eine optionale Teilstudie einzuschreiben. Setzt der Studienteilnehmer die Behandlung über die radiologische Progression hinaus fort, muss er sich einer Biopsie der fortschreitenden Läsionen unterziehen. • Aktualisierung des Analysezeitplans, um PK-Proben innerhalb eines zehn %-Fensters der nominalen Zeitpunkte zu sammeln. • Aktualisierung des Abschnitts „Studienziele und Endpunkte, explorativ“: Hinzufügen potenzieller Biomarker durch eine biochemische und / oder genetische Analyse zur Quantifizierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Expression von Protein-, RNA- und DNA-Spiegeln in Blut- und / oder Tumorproben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um gemäß den lokalen Leitlinien zuvor identifizierte Treibermutation für die Standardbehandlung einzubeziehen. • Der statistische Analyseplan wurde mit einem inferentiellen Vergleich für die Endpunkte der Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 bei den Symptomen Brustschmerz und Husten, gemessen mit dem EORTC QLQ LC13, aktualisiert. • Das Ausschlusskriterium für die Verwendung starker Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)3A4 oder P-Glykoprotein (P-gp) wurde gestrichen. • Überarbeitung des Leitfadens zur Empfängnisverhütung und Erhebung von Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, um Frauen auszuschließen, die schwanger sind oder stillen oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis Docetaxel eine Schwangerschaft planen. • Die Liste der Analyten wurde aktualisiert, um Urinkalium und Urinfraktion (24 Stunden) oder eine fraktionelle Urinausscheidung zu erheben. • Wenn Hepatitis B und C nicht über das Oberflächenantigen oder die Antikörper ermittelt werden können, ist die Hepatitis-Viruslast zu verwenden. • Die Subgruppenanalysen wurden überarbeitet, um Hirn- und Knochenmetastasen bei Studienbeginn sowie die PD-L1-Proteinexpression zu berücksichtigen. <p><u>Weitere Änderungen des Protokolls:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In ausgewählten Fällen können die Studienteilnehmer die Studie nach der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn sich weiterhin ein klinischer Nutzen zeigt. • Ein Zeitfenster von ± drei Tagen ist zulässig, sofern nicht anderweitig spezifiziert. • Den Visiten zu Studienbeginn wurde Zyklus eins Tag eins hinzugefügt. • Serologie und Beurteilungen einer infektiösen Hepatitis und / oder die Viruslast müssen sechs Wochen vor Einschluss in die Studie nicht wiederholt werden. • Die Tumorbeurteilung sollte mittels kontrastmittelverstärkter Bildgebung erfolgen, und falls kontraindiziert, sollte eine radiologische Bildgebung durchgeführt werden. • Zusätzliche Plasma- und Blutproben werden für explorative Biomarker nicht entnommen (optional). • Die Erfassung von Informationen zur Biopsie wurde um eine zusätzlich vorgeschriebene Biopsieentnahme, für die Fortführung der Behandlung über die radiologische Progression hinaus, aktualisiert. • Aus den vorliegenden Studienergebnissen ist bekannt, dass die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenhemmern (Proton-Pump-Inhibitors, PPIs) die Sotorasib-Konzentrationen verringern, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll wurde ein Hinweis zur Vermeidung der gleichzeitigen Verwendung von PPIs mit Sotorasib hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Dosierung von Sotorasib: Dosis -2 (zweite Dosisreduktion) auf 240 mg, Dosis -1 (erste Dosisreduktion) auf 480 mg und Anfangsdosis auf 960 mg. • Für die Biomarker-Bewertung zur Feststellung der Eignung können sich die Studienteilnehmer einer Tumorbiopsie unterziehen, die als Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE)-Block oder ungefärbter Objektträger eingesandt werden sollte. • Ergänzung einer Richtlinie zur potenziellen Interims- und Primäranalyse des Gesamtüberlebens. <p>Superseding Amendment 2 (29. Juni 2020)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 03. Juni 2020 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Analysezeitplans, um die Identifizierung und Quantifizierung der Biomarkerexpression auf Protein-, RNA- und DNA-Ebene einzubeziehen. • Im Falle, dass sich der Studienteilnehmer für eine Fortsetzung der Behandlung über die radiologische Progression hinaus entscheidet, musste er bestimmte Kriterien erfüllen und sich einer Biopsie der fortschreitenden Läsionen unterziehen. • Aktualisierung des Analysezeitplans, um zu vermerken, dass die Entnahme von PK-Proben innerhalb eines Zeitfensters von zehn % der nominalen Zeitpunkte erfolgen muss. • Aktualisierung des Abschnitts „Zielsetzungen und Endpunkte, explorativ“: Hinzufügen potenzieller Biomarker durch eine biochemische und / oder genetische Analyse zur Quantifizierung der Expression von Protein-, RNA- und DNA-Spiegeln in Blut- und / oder Tumorproben. • Aktualisierung der Ausschlusskriterien, um die Formulierung der zuvor identifizierten Treibermutation zu präzisieren und auch identifizierte Treibermutationen einzubeziehen, die gemäß den lokalen Leitlinien für die Standardbehandlung identifiziert wurden. • Entfernung des Ausschlusskriteriums für den Gebrauch starker Inhibitoren von CYP3A4 oder P-gp. • Überarbeitung des Leitfadens zur Empfängnisverhütung und Erhebung von Informationen über Schwangerschaft und Stillzeit, um Frauen, die schwanger sind oder planen, innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Docetaxel-Dosis schwanger zu werden, auf der Grundlage der Docetaxel-Richtlinien auszuschließen • Die Liste der Analyten wurde aktualisiert, um Urinkalium und Urinfraktion (24 Stunden) oder eine fraktionelle Urinausscheidung zu erheben. • Spezifizierung der Einschlusskriterien, dass wenn Hepatitis B und C nicht über das Oberflächenantigen oder -antikörper ermittelt werden können, die Hepatitis-Viruslast zu verwenden ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppenanalysen wurden überarbeitet, um Hirn- und Knochenmetastasen bei Studienbeginn sowie die PD-L1-Proteinexpression zu berücksichtigen. <p><u>Weitere Änderungen des Protokolls:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In ausgewählten Fällen können die Studienteilnehmer die Studie nach der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression fortsetzen, wenn sich weiterhin ein klinischer Nutzen zeigt. • Ein Zeitfenster von ± drei Tagen ist zulässig, sofern nicht anderweitig spezifiziert. • Für ausgewählte PRO-Bewertungen wurde eine Bewertung beim Screening hinzugefügt. • Serologie und Beurteilungen einer infektiösen Hepatitis und / oder die Viruslast müssen sechs Wochen vor Einschluss in die Studie nicht wiederholt werden. • Die Tumorbeurteilung sollte mittels kontrastmittelverstärkter Bildgebung erfolgen, und falls die Verabreichung von Kontrastmitteln kontraindiziert ist, ist die radiologische Bildgebung gemäß den Anweisungen im Handbuch für die Bildgebung durchzuführen. • Die Erfassung von Informationen zur Biopsie wurde um eine zusätzlich vorgeschriebene Biopsieentnahme, für die Fortführung der Behandlung über die radiologische Progression hinaus, aktualisiert. • Der Text über die gleichzeitige Verabreichung von PPI wurde ins Protokoll aufgenommen. • Die zulässigen Dosismodifikationen für Sotorasib wurden angepasst. • Die Bestimmung der Eignung der Patientinnen und Patienten erfolgt durch eine Tumorbiopsie, die als FFPE-Block oder ungefärbte Objektträger eingesandt werden sollte. <p>Amendment 3 (15. Februar 2021)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 15 Februar 2021 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verringerung des Stichprobenumfangs von n = 650 auf n = 330. • Einarbeitung, dass die Interimsanalyse zum PFS bei ungefähr 70 % Informationsanteil (wenn etwa 160 PFS-Ereignisse in beiden Armen beobachtet wurden) geplant ist. • Den Patientinnen und Patienten, die in den Docetaxel-Arm eingeschlossen wurden, wird ein Cross-over in den Sotorasib-Arm erlaubt, wenn die Krankheitsprogression durch ein BICR bestätigt wird oder wenn das Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee; DMC) bei der PFS-Interimsanalyse die Kriterien für eine frühe Wirksamkeit der Studie als erfüllt ansieht. • Entfernung der Urinmikroskopie und der Urinelektrolyte aus dem Analysezeitplan und der Analysentabelle. • Aktualisierung der "Sotorasib Dosisänderungsrichtlinien für hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabelle 6-3", Abschnitt "Nierenfunktionsstörung" aktualisiert in "nicht-hämatologische Toxizitäten".</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von P-gp sensitiven Substraten (mit enger therapeutischer Breite) zum Ausschlusskriterium 222 • Hinzufügen einer Formulierung, die eine unabhängige zentrale Bestätigung des Fortschreitens zum Zeitpunkt des ersten Fortschreitens der Erkrankung vor dem Absetzen des Prüfpräparats festlegt. • Hinzufügen eines Estimands Framework. • Allgemeine administrative (typografische, redaktionelle) Korrekturen. <p>Amendment 4 (06. Januar 2022)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 06. Januar 2022 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung von Einzelheiten bezüglich des Zeitpunkts der Gabe der Studienmedikation (Tabelle 1-1 und Tabelle 6-1). Herstellung der Konsistenz zu weiteren Protokollen des Sotorasib-Programms. • Aktualisierung von Abschnitt 2.3 bezüglich des bekannten Risikos / UE einer Erhöhung der AST und ALT. Der Textabschnitt wurde versehentlich nicht in die vorherige Protokollversion aufgenommen. • Aktualisierung von Abschnitt 2.3 bezüglich des bekannten Risikos / UE einer Pneumonitis, bestimmt durch die Sicherheitsüberwachung von Amgen. • Aktualisierung von Abschnitt 6.1.6 bezüglich der Definition für ein Amgen-Produkt und Hinzufügen von Anweisungen für Studienzentren und Prüfarzte bei Produktbeschwerden. • Hinzufügen einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis als Risiko / UE verursacht durch Sotorasib in Abschnitt 6.2.2.1, veranlasst durch die Sicherheitsüberwachung von Amgen, um den Prüfarzten Anweisungen zur Dosismodifikation bei vermutetem oder bestätigtem Auftreten einer Pneumonitis zur Verfügung zu stellen. • Harmonisierung des Abschnittes 6.7.2. bezüglich des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) mit anderen Studienprotokollen. Im Rahmen einer Überprüfung der Anwendung beim NSCLC wurde von Amgen nach Markteinführung die Durchführung einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen zur Beschreibung des Effekts auf die systemische Konzentration von Substraten des BCRP-Transporters während der Gabe von Sotorasib gefordert. Die Studie läuft derzeit noch. • Anpassungen des Analysezeitplans und der Anforderungen für das Berichten von SUE nach Studienende in Abschnitt 8.2.4.1.3 und Appendix 4. <p><u>Weitere Änderungen:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sprachliche Anpassungen in den Abschnitten 6.7.2, 8.1.3 und 8.1.8 zwecks Konsistenz zwischen den Studienprotokollen. • Anpassungen bezüglich der Art von Kortikosteroiden, die bei erhöhten Leberfunktionstests in Abschnitt 6.2.3 (Tabelle 6-6, Fußnote) eingesetzt werden können, sowie Hinzufügen von Richtlinien für den Zeitpunkt einer Kortikosteroid-Gabe während der Behandlung mit Sotorasib. Somit wird eine adäquate Behandlung bei erhöhten Leberfunktionstests gewährleistet und eine vorzeitige Beendigung der Studienmedikation vermieden. • Anpassungen an Restriktionen bezüglich Patientenuntersuchungen bzw. Data Monitoring aufgrund von COVID-19 in Abschnitt 8 und Appendix 3. • Ermöglichung eines Cross-over für Patientinnen und Patienten mit nicht-signifikanten UE (Alopezie und Nagelverfärbung) im Zusammenhang mit Docetaxel. Somit wird mehr Patientinnen und Patienten ein Cross-over ermöglicht und Patientinnen und Patienten werden nicht aufgrund nicht-signifikanter UE vom Cross-over ausgeschlossen (Abschnitt 8.1.8, Cross-over Condition 1).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patientinnen und Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle nachfolgenden Kriterien erfüllt, waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 101 Die Patientin oder der Patient oder sein rechtlich anerkannter Vertreter hat vor Beginn aller studienspezifischen Aktivitäten / Verfahren nach Aufklärung sein Einverständnis gegeben. 102 Alter \geq 18 Jahre 103 Histologisch oder pathologisch dokumentiertes, lokal fortgeschrittenes, inoperables oder metastasiertes NSCLC. 104 Nachweis einer <i>KRAS</i> G12C-Mutation, die durch zentrale Testung im Rahmen des aktuellen Protokolls bestätigt wurde, oder Nachweis einer <i>KRAS</i> G12C-Mutation im Rahmen der Amgen-Studie 20190294 vor Aufnahme in die Studie. 105 Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens eine vorherige systemische Therapie für eine lokal fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Erkrankung erhalten haben, bei der es während oder nach der Therapie zu einem Fortschreiten oder Wiederauftreten der Erkrankung gekommen ist. Die vorherige Behandlung muss eine platinhaltige Chemotherapie-Doublette und einen Checkpoint-Inhibitor im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium umfassen, die entweder als eine Therapielinie oder als einzelne Therapielinien verabreicht wurden, es sei denn, die Patientin oder der Patient weist eine medizinische Kontraindikation für eine der erforderlichen Therapien auf. Liegt bei einer Patientin oder einem Patienten eine medizinische Kontraindikation für eine der erforderlichen Therapien vor, kann die Patientin oder der Patient nur nach Rücksprache des Prüfarztes mit dem medizinischen Monitor von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amgen und mit dessen Zustimmung in die Studie aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Eine adjuvante Therapie zählt als eine Therapielinie, wenn die Patientin oder der Patient während oder innerhalb von sechs Monaten nach Verabreichung der adjuvanten Therapie progredient wurde. b. Bei lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC zählt das Fortschreiten der Erkrankung während oder innerhalb von sechs Monaten nach Ende der vorherigen kurativ intendierten multimodalen Therapie als eine Therapielinie. Folgt auf eine Chemoradiotherapie eine geplante systemische Therapie ohne dokumentierte Progression zwischen Chemoradiotherapie und systemischer Therapie, so zählt der gesamte Behandlungsverlauf als eine Therapielinie. c. Die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie-Doublette wird nicht als eigenständige Therapielinie gewertet. <p>106 Die Patientinnen und Patienten müssen archivierte Tumorgewebeproben zur Verfügung stellen (FFPE-Proben [FFPE aus Exzision, Kernnadel- oder Feinnadelaspirat], die innerhalb von fünf Jahren entnommen wurden) oder bereit sein, sich vor der Behandlung einer Tumorbiopsie (Exzision, Kernnadel oder Feinnadelaspirat) zu unterziehen.</p> <p>107 Messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1. Läsionen, die zuvor bestrahlt wurden, gelten nicht als messbar, es sei denn, sie sind nach der Bestrahlung fortgeschritten.</p> <p>108 ECOG PS von ≤ 1.</p> <p>109 Geeignete hämatologische Laborwerte, definiert als die folgenden Punkte innerhalb von zehn Tagen vor Beginn der Studientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500 Zellen/μl (ohne Unterstützung durch Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor innerhalb von zehn Tagen nach dem Labortest, der zur Bestimmung der Eignung verwendet wurde); b. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL (ohne Transfusion innerhalb von zwei Wochen nach dem Labortest, der zur Bestimmung der Eignung verwendet wurde); c. Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ohne Transfusion innerhalb von zwei Wochen nach dem Labortest, der zur Bestimmung der Eignung verwendet wurde). <p>110 Lebenserwartung von $>$ drei Monaten nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>111 Geeignete Leberfunktion, definiert als die folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. AST und ALT $\leq 2,5$ x des oberen Wertes des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN), außer bei einer alkalischen Phosphatase $> 2,5$ x ULN, bei welcher eine AST und / oder ALT $\leq 1,5$ x ULN erforderlich sind;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Bilirubin im Serum $\leq 1,0$ x ULN.</p> <p>112 International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ x ULN.</p> <p>113 Serumkreatinin $\leq 1,5$ x ULN ODER Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min. Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance wird die Cockcroft-Gault-Formel verwendet. Eine 24-stündige Urinsammlung ist nicht erforderlich, aber zulässig.</p> <p>114 QTc ≤ 470 ms bei Frauen und ≤ 450 ms bei Männern (basierend auf dem Durchschnitt der Screening-Triplikate).</p> <p>115 Fähigkeit zur oralen Einnahme von Medikamenten und Bereitschaft, die tägliche Einnahme des Prüfpräparats zu dokumentieren.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p><u>Krankheitsbezogene Kriterien</u></p> <p>201 Patientinnen und Patienten, die zuvor Docetaxel im inoperablen oder metastasierten Krankheitsstadium erhalten haben (einschließlich Patientinnen und Patienten, mit Docetaxel in der Erstlinie bei metastasierter Erkrankung. Patientinnen und Patienten, die zuvor Docetaxel neoadjuvant oder adjuvant erhalten haben und bei denen innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Therapie keine Progression auftrat, konnten eingeschlossen werden).</p> <p>202 Gemischtes kleinzelliges Lungenkarzinom oder gemischte NSCLC-Histologie.</p> <p>203 Zuvor identifizierte Treibermutationen (gemäß lokalem Behandlungsstandard oder Leitlinien) mit Ausnahme von <i>KRAS</i> G12C, für die eine zugelassene Therapie verfügbar ist (einschließlich EGFR, ALK usw.).</p> <p>204 Aktive Hirnmetastasen. Patientinnen und Patienten, bei denen Hirnmetastasen reseziert wurden oder die eine Strahlentherapie des gesamten Gehirns erhalten haben, welche mindestens vier Wochen (oder bei stereotaktischer Radiochirurgie mindestens zwei Wochen) vor dem ersten Studientag endete, sind teilnahmeberechtigt, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) verbleibende neurologische Symptome Grad ≤ 2; b) stabile Dosis Dexamethason oder Äquivalent für mindestens zwei Wochen, falls zutreffend; und c) ein innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss durchgeführte Nachsorge-MRT zeigt keine Progression oder neue Läsionen. <p>Aktive Hirnmetastasen sind definiert als: unbehandelte Hirnläsionen (neu oder fortschreitend) und / oder symptomatische Hirnläsionen (Symptome nach Feststellung durch den Prüfarztes), die zum Zeitpunkt des Studieneintritts vorhanden sind.</p> <p>205 Leptomeningeale Erkrankung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>206 Unkontrollierter Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, die wiederkehrende Drainageverfahren mit einer Häufigkeit von mehr als einmal pro Monat erfordern. Patientinnen und Patienten, die bereits einen PleurX-Katheter tragen, können mit Genehmigung des medizinischen Monitors für die Studie berücksichtigt werden.</p> <p>Weitere medizinische Bedingungen</p> <p>207 Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>208 Ausschluss einer Hepatitis-Infektion basierend auf folgenden Ergebnissen und / oder Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HepBsAg) (Hinweis auf chronische Hepatitis B oder kürzlich aufgetretene akute Hepatitis B); b. Negatives HepBsAg mit positivem Hepatitis-B-Kernantikörper (ein Hepatitis-B-Kernantikörpertest ist für das Screening nicht erforderlich; wenn dieser jedoch durchgeführt wird und positiv ausfällt, ist ein Test auf den Hepatitis-B-Oberflächenantikörper [Anti-HBs] notwendig. Nicht nachweisbare Anti-HBs würden in diesem Fall auf eine unklare und mögliche Infektion hindeuten und diese Patientinnen und Patienten müssen ausgeschlossen werden); c. Positive Hepatitis-C-Virus-Antikörper: Hepatitis-C-Virus-RNA durch Polymerase-Kettenreaktion ist erforderlich. Bei nachweisbarer Hepatitis-C-Virus-RNA ist die Patientin oder der Patient nicht mehr teilnahmeberechtigt. <p>Wenn die oben genannten Antikörper- / Antigentests nicht durchgeführt werden können, ist eine positive Hepatitis-B- oder -C-Viruslast erforderlich.</p> <p>209 Andere bösartige Erkrankungen außer NSCLC innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, mit Ausnahme von Erkrankungen mit einem vernachlässigbaren Risiko für eine Metastasierung oder dem Tod, die mit voraussichtlich kurativem Ergebnis behandelt wurden (z. B. adäquat behandeltes Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, lokalisiertes Prostatakarzinom, das in kurativer Absicht behandelt wurde, oder duktales Carcinoma in situ, das mit kurativer Absicht operativ behandelt wurde).</p> <p>210 Größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor dem ersten Studientag.</p> <p>211 Erhebliche gastrointestinale Störungen, die zu einer erheblichen Malabsorption, der Notwendigkeit einer intravenösen Ernährung oder der Unfähigkeit zur Einnahme oraler Medikamente führen.</p> <p>212 Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. eine Herzerkrankung der New York Heart Association (Klasse II oder höher), ein Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vor dem ersten Studientag, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris.</p> <p>213 Schwere Infektionen innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf einen Krankenhausaufenthalt wegen Infektionskomplikationen, Bakteriämie oder schwerer Lungenentzündung.</p> <p>214 Therapeutische orale oder intravenöse Antibiotika innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung. Prophylaktische Antibiotika sind mit Genehmigung des medizinischen Monitors von Amgen erlaubt.</p> <p>215 Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 gemäß CTCAE-Version 5.0.</p> <p><u>Vorherige/Begleitende Therapie</u></p> <p>216 Nicht abgeklungene Toxizitäten früherer Antitumorthérapien, definiert als nicht abgeklungen auf CTCAE Version 5.0 Grad 0 oder 1 oder auf ein Niveau, das in den Einschlusskriterien festgelegt ist, mit Ausnahme von Alopezie (jeder Grad ist zulässig). Ebenfalls ausgenommen sind Toxizitäten früherer Antitumorthérapien, die als irreversibel gelten (definiert als vorhanden und stabil seit > sechs Monaten) und endokrine unerwünschte Ereignisse, die durch eine geeignete Ersatztherapie stabil gehalten werden.</p> <p>217 Antitumorthérapie (Chemotherapie, Antikörpertherapie, molekulare zielgerichtete Therapie, Retinoidtherapie, Hormontherapie [außer bei Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Brustkrebs in der Vorgeschichte, die seit mehr als drei Jahren keine aktive Erkrankung mehr haben und eine langfristige adjuvante endokrine Therapie erhalten] oder Prüfpräparat) innerhalb von vier Wochen vor dem ersten Studientag Bisphosphonate oder Anti-Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta Ligand (Anti-RANKL)-Antikörpertherapie zur Behandlung von Hyperkalzämie oder zur Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen sind zulässig.</p> <p>218 Therapeutische oder palliative Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor dem ersten Studientag. Die Patientinnen und Patienten müssen sich von allen mit der Strahlentherapie verbundenen Toxizitäten zu CTCAE Version 5.0 Grad 1 oder weniger erholt haben, mit Ausnahme von Alopezie (jeder Grad von Alopezie ist zulässig).</p> <p>219 Andere Prüfverfahren sind nicht zulässig.</p> <p>220 Frühere Behandlung mit Sotorasib oder einem anderen KRAS G12C-Inhibitor.</p> <p>221 Schwere Überempfindlichkeit gegen Docetaxel oder andere mit Polysorbat 80 formulierte Arzneimittel in der Vorgeschichte oder bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Produkte oder Bestandteile, die während der Dosierung verabreicht werden sollen.</p> <p>222 Verwendung von bekannten CYP 3A4- oder P-gp sensitiven Substraten (mit enger therapeutischer Breite) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Arzneimittels oder seines aktiven Hauptmetaboliten (je nachdem, was länger ist) vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem ersten Studientag, die nicht vom leitenden Prüfarzt und dem medizinischen Monitor von Amgen überprüft und genehmigt wurden.</p> <p>223 Verwendung von starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich pflanzlicher Präparate wie Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem ersten Studientag, die nicht vom leitenden Prüfarzt und dem medizinischen Monitor von Amgen überprüft und genehmigt wurde.</p> <p>224 Verwendung von Warfarin. Andere Antikoagulationen können mit Genehmigung des medizinischen Monitors von Amgen erlaubt sein.</p> <p><u>Frühere / gegenwärtige Erfahrungen mit klinischen Studien</u></p> <p>225 Gegenwärtig in eine andere Studie mit einem Prüfgerät oder -präparat eingeschlossen oder weniger als vier Wochen nach Beendigung einer anderen Studie mit einem Prüfgerät oder -präparat oder nach Erhalt einer anderen Prüfsubstanz.</p> <p><u>Andere Ausschlussgründe</u></p> <p>226 Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder planen, schwanger zu werden oder zu stillen während der Behandlung und für weitere sieben Tage nach der letzten Dosis von Sotorasib bzw. während der Behandlung und sechs Monate nach der letzten Dosis von Docetaxel.</p> <p>227 Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung während der Behandlung und für weitere sieben Tage nach der letzten Dosis von Sotorasib bzw. sechs Monate nach der letzten Dosis von Docetaxel anzuwenden.</p> <p>228 Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mit einem positiven Schwangerschaftstest, der beim Screening oder an Tag eins durch ein Serum- und / oder Urin-Schwangerschaftstest festgestellt wurde.</p> <p>229 Männliche Patienten mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, während der Behandlung und für weitere sieben Tage (Sotorasib) bzw. sechs Monate (Docetaxel) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats sexuelle Enthaltbarkeit zu üben (auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten) oder zu verhüten.</p> <p>230 Männliche Patienten mit einer schwangeren Partnerin, die nicht bereit sind, während der Behandlung und für weitere sieben Tage (Sotorasib) bzw. sechs Monate (Docetaxel) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats Abstinenz zu üben oder ein Kondom zu benutzen.</p> <p>231 Männliche Patienten, die nicht bereit sind, während der Behandlung und für weitere sieben Tage (Sotorasib) bzw. sechs Monate (Docetaxel) nach der letzten Dosis des Prüfpräparats auf eine Samenspende zu verzichten.</p> <p>232 Die Patientin oder der Patient ist wahrscheinlich nicht in der Lage, alle im Prüfplan vorgeschriebenen Visiten oder Verfahren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu absolvieren und / oder alle vorgeschriebenen Studienverfahren (z. B. klinische Ergebnisbewertung) nach bestem Wissen und Gewissen der Patientin und des Patienten und Prüfarztes einzuhalten.</p> <p>233 Vorgeschichte oder Anzeichen einer anderen klinisch bedeutsamen Störung, eines Zustands oder einer Krankheit (mit Ausnahme der oben genannten), die nach Ansicht des Prüfarztes oder des Arztes von Amgen, falls dieser konsultiert wird, ein Risiko für die Sicherheit der Patientin und des Patienten darstellen oder die Auswertung, die Verfahren oder den Abschluss der Studie oder die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen würden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 148 Studienzentren in 22 Ländern durchgeführt: Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Kanada, Vereinigte Staaten, Australien, Brasilien, Japan und Korea.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Intervention</p> <p>Sotorasib wird in einer Dosierung von 960 mg einmal täglich (QD) oral (PO) zu Beginn eines jeden Zyklus angewendet. Eine Tablette Sotorasib besitzt die Wirkstoffmenge von 120 mg.</p> <p>In den ersten beiden Zyklen werden die Studienteilnehmer angewiesen, ihre Sotorasib-Dosis in der Klinik einzunehmen, nachdem alle Bewertungen vor der Einnahme an den Tagen der Klinikbesuche durchgeführt wurden. An den Tagen, an denen die Studienteilnehmer nicht in der Klinik sind, nehmen sie Sotorasib zu Hause ein. Die Studienteilnehmer sollen die Sotorasib-Dosis (alle Tabletten zur gleichen Zeit) mit oder ohne Nahrung etwa zur gleichen Zeit jeden Tag einnehmen. Die Einnahme von Sotorasib soll auch nicht mehr als zwei Stunden vor der geplanten Zeit erfolgen. Die Sotorasib-Dosis soll nicht mehr als sechs Stunden nach der Einnahmezeit (basierend auf der Dosis des Vortages) eingenommen werden. Es sollen nicht zwei Dosen zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen. Eine Dosis Sotorasib kann im Falle von Erbrechen ersetzt werden, wenn das Erbrechen innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme auftritt und alle verabreichten Tabletten nachgewiesen werden (z. B. müssen vier Tabletten gesammelt werden, wenn vier Tabletten verabreicht wurden) und bei der Sichtkontrolle unversehrt sind (nicht zerbrochen, teilweise aufgelöst, zerkaut oder zerdrückt).</p> <p><u>Dosierungsanpassungen, Unterbrechungen, Regeln für die Wiederaufnahme, dauerhaftes Absetzen</u></p> <p>Der Grund für die Modifikation der Dosis von Sotorasib ist auf dem Case Report Form (CRF) jedes Studienteilnehmers zu vermerken. Alle Studienteilnehmer, die in die Sotorasib-Gruppe randomisiert wurden, erhalten Sotorasib in einer Anfangsdosis von 960 mg QD. Die Dosisreduktion von Sotorasib für das Toxizitätsmanagement der einzelnen Studienteilnehmer ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Sotorasib wird abgesetzt, die Einnahme vorübergehend unterbrochen oder die Dosis vorübergehend reduziert, wenn eine Toxizität auftritt, die nach Ansicht des Prüfarztes das Absetzen oder</p>

		<p>die Dosisreduktion rechtfertigt, wie im Studienprotokoll angegeben. Es sind bis zu zwei Dosisreduktionen möglich. Dosisreduktionen unter 240 mg sind nicht zulässig. Bei Studienteilnehmern, bei denen ein UE auftritt, das eine Dosisreduktion unter 240 mg erfordert, sollte die Behandlung mit Sotorasib dauerhaft abgebrochen werden.</p> <p>Tabelle: Dosisreduktionen für Sotorasib</p> <table border="1" data-bbox="639 465 1386 562"> <thead> <tr> <th>Startdosis</th> <th>Dosisreduktion 1</th> <th>Dosisreduktion 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>960 mg QD</td> <td>480 mg QD</td> <td>240 mg QD</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wenn Tag eins eines Zyklus verschoben wird, sollte Tag eins der nachfolgenden Zyklen entsprechend angepasst werden, um die 21-tägige Zyklusdauer einzuhalten. Wenn jedoch eine Dosis innerhalb des Zyklus versäumt wird, wird die versäumte Dosis nicht nachgeholt und Tag eins der nachfolgenden Zyklen sollte nicht angepasst werden.</p> <p>Komparator</p> <p>Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² wird alle drei Wochen intravenös über eine Stunde verabreicht (eine zusätzliche Verabreichungszeit ist gemäß den örtlichen Richtlinien zulässig).</p> <p><u>Prä- und post-Infusionsmedikation von Docetaxel:</u></p> <p>Studienteilnehmer, die Docetaxel erhalten, sollen mit oralen Kortikosteroiden, wie z. B. Dexamethason 8 mg zweimal täglich über drei Tage, beginnend einen Tag vor der Verabreichung von Docetaxel (oder gemäß den lokalen Richtlinien), vorbehandelt werden, um die Häufigkeit und Schwere der Flüssigkeitsretention und die Schwere von Überempfindlichkeitsreaktionen zu verringern. Antiemetische Medikamente können am Tag der Docetaxel-Infusion entsprechend den institutionellen Richtlinien verabreicht werden.</p> <p><u>Dosierungsanpassungen, Verzögerungen, Regeln für das Zurückhalten oder Wiederaufnehmen, dauerhaftes Absetzen</u></p> <p>Der Grund für die Dosisänderung von Docetaxel ist auf dem CRF jedes Studienteilnehmers zu vermerken. Die Dosisreduktion von Docetaxel für das Toxizitätsmanagement bei einzelnen Studienteilnehmern ist in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Docetaxel wird abgesetzt oder die Dosis reduziert, wenn eine Toxizität auftritt, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Absetzen oder eine Dosisreduktion, wie im Studienprotokoll angegeben, rechtfertigt.</p> <p>Tabelle: Dosisreduktionen für Docetaxel</p> <table border="1" data-bbox="639 1686 1386 1812"> <thead> <tr> <th>Startdosis</th> <th>Dosisreduktion 1</th> <th>Dosisreduktion 2</th> <th>Dosisreduktion 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75 mg/m²</td> <td>55 mg/m²</td> <td>37,5 mg/m²</td> <td>Abbruch</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wird die Docetaxel-Behandlung um mehr als 21 Tage unterbrochen oder verzögert, so gilt diese Dosis als versäumt, und der Studienteilnehmer wird zum nächsten geplanten Behandlungsbesuch übergehen. Wenn die Verabreichung von Docetaxel ≤ 21 Tage</p>	Startdosis	Dosisreduktion 1	Dosisreduktion 2	960 mg QD	480 mg QD	240 mg QD	Startdosis	Dosisreduktion 1	Dosisreduktion 2	Dosisreduktion 3	75 mg/m ²	55 mg/m ²	37,5 mg/m ²	Abbruch
Startdosis	Dosisreduktion 1	Dosisreduktion 2														
960 mg QD	480 mg QD	240 mg QD														
Startdosis	Dosisreduktion 1	Dosisreduktion 2	Dosisreduktion 3													
75 mg/m ²	55 mg/m ²	37,5 mg/m ²	Abbruch													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unterbrochen oder verzögert wird, sollte Tag eins der nachfolgenden Zyklen entsprechend angepasst werden, um die 21-tägige Zyklusdauer einzuhalten.</p> <p>Beide Behandlungsarme betreffend:</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Unverträglichkeit der Behandlung, Beginn einer weiteren anti-Krebstherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod. Studienteilnehmer, die einer Behandlung über eine Krankheitsprogression hinaus oder Cross-over einwilligen, werden nach bestätigter Krankheitsprogression mit der Studienmedikation weiterbehandelt.</p> <p>Cross-over</p> <p>Sobald bei Studienteilnehmern im Docetaxel-Arm ein radiologisches Fortschreiten gemäß RECIST Version 1.1 durch den Prüfarzt festgestellt und das Fortschreiten der Erkrankung durch das BICR bestätigt wird, erhalten die Studienteilnehmer die Möglichkeit, den Studienarm zu wechseln und Sotorasib zu erhalten. Sollte das DMC die Kriterien für eine frühe Wirksamkeit der Studie feststellen, wird alternativ ein Cross-over für alle Studienteilnehmer in Betracht gezogen, die in den Docetaxel-Arm randomisiert wurden (sodass sie sofort Sotorasib erhalten können).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung wird auf der Grundlage eines BICR des Ansprechens auf die Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 ermittelt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Bei Screening, alle sechs Wochen ab Zyklus eins Tag eins (\pm sieben Tage) in den Wochen sieben, 13, 19, 25, 31, 37, 43 und 49, und nachfolgend alle neun Wochen (\pm sieben Tage) bis zum Eintritt der Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer neuen anti-Krebstherapie, bis zum Widerruf der Einwilligung, Lost-to-follow-up oder Tod, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <p>Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Regelmäßige klinische Erhebung über die Dauer der Studie einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung und der Langzeitnachbeobachtung (alle zwölf Wochen (\pm vier Wochen) für maximal fünf Jahre).</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate Die ORR ist definiert als ein CR + PR, bewertet anhand RECIST Version 1.1. Das Ansprechen wird durch das BICR bewertet. CR und PR erfordern eine erneute radiologische Bestätigung nicht weniger als vier Wochen nach dem ursprünglichen Ansprechen. Die normale darauffolgende Tumorbewertung ist für die Bestätigung des Ansprechens ausreichend. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe PFS • EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-LC30: Die körperliche Funktion und die Auswirkungen der Behandlung auf krankheitsbezogene Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden bei allen Studienteilnehmern mit dem EORTC QLQ-C30 bewertet. Der EORTC QLQ-C30 wurde entwickelt, um die Lebensqualität von Krebspatientinnen und Krebspatienten bei verschiedenen Tumorarten zu bewerten. Der EORTC QLQ-C30 wurde bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom getestet und validiert und wurde auch beim NSCLC eingesetzt. Es handelt sich um ein generisches Instrument zur Selbstbeantwortung mit 30 Items, das 15 Skalen umfasst, darunter fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), neun Symptomskalen bzw. Einzelitems (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus. Die Studienteilnehmer werden den EORTC QLQ-C30 nur zu den Visiten ausfüllen. Für jede(n) der 15 Skalen/Items wird ein standardisierter Rohwert zwischen 0 und 100 gemäß dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, Version 3 angegeben. Für die Skala Globaler Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bedeutet eine höhere Punktzahl einen besseren Gesundheitszustand. Bei den Symptomskalen oder Einzelitems des EORTC QLQ-C30 bedeutet eine niedrigere Punktzahl einen besseren Gesundheitszustand, während eine höhere Punktzahl eine höhere Symptombelastung anzeigt. Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validierter 13 Items umfassender Lungenkarzinom-spezifischer Fragebogen, der eine modulare Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 für den Einsatz in klinischen Studien zum Lungenkarzinom darstellt. Der EORTC QLQ-LC13 umfasst Messungen von Lungenkarzinom-assoziierten Symptomen (d. h. Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Schmerzen) sowie behandlungsbedingten Nebenwirkungen (d. h. Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Studienteilnehmer werden den EORTC QLQ-LC13 nur zu den Visiten ausfüllen. Die standardisierten Rohwerte für alle Multi-Item-Skalen und Einzel-Item-Messungen, die von 0 bis 100 reichen, werden nach derselben Strategie wie die EORTC QLQ-C30-Symptomskala berechnet. Niedrigere Werte auf allen
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EORTC QLQ-LC13-Skalen stehen für einen besseren Gesundheitszustand, während höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome anzeigen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Bei Screening, an Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Nachweis einer PR oder CR bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung wird auf der Grundlage einer BICR-Bewertung des Ansprechens auf die Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 ermittelt. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe ORR Die TTR ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer PR oder CR. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe ORR Die DCR ist definiert als die ORR (CR oder PR) + SD gemäß RECIST Version 1.1 über mindestens sechs Wochen gemessen. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe ORR Inzidenz von UE nach Therapiebeginn, behandlungsbedingte UE, Veränderungen der Vitalparameter und klinische Labortests. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage (\pm sieben Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. Veränderung des Ausgangswertes über die Zeit bis Woche 12 für die übrigen Subskalen des EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung für die Subskalen des EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe EORTC QLQ-C30 Gesamtpunktzahl bei jeder Beurteilung und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert auf der VAS, gemessen mit dem EQ-5D-5L. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Bei Screening, bei den Visiten an Tag 1 jedes Zyklus, an Tag 5 der ersten drei Zyklen, im Rahmen der Sicherheits- und Langzeitnachbeobachtung. PK-Parameter von Sotorasib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) an den Tagen 1 und 8 sowie die Konzentrationen vor der Verabreichung (Talspiegel) während Zyklus 4. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Das PFS 2 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei der nächsten Behandlung (einschließlich bei Cross-over von Docetaxel zu Sotorasib), durch den Prüfarzt beurteilt, oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Nach der Krankheitsprogression unter der Studienmedikation sollte die Bildgebung in der Langzeitnachbeobachtung fortgesetzt werden, bis eine radiologische Progression nach RECIST dokumentiert war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit bis zum Rezidiv der ZNS-Erkrankung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der ZNS-Erkrankung für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit vorheriger ZNS-Erkrankung bei Studienbeginn. • PFS basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> siehe PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrolle nach Krankheitsprogression, definiert als Studienteilnehmer, bei denen während der Fortsetzung der Sotorasib-Behandlung nach der ersten Krankheitsprogression keine zweite Krankheitsprogression auftritt. • Quantifizierung der Expression von Biomarkern auf Protein-, RNA- und DNA-Ebene in Blut- und / oder Tumorproben (falls nach den örtlichen Vorschriften zulässig und vom örtlichen institutionellen Review Board / Ethik-Kommission [IRB/ Ethics Committee, EC] genehmigt). • Patienten berichtete Symptome aus ausgewählten PRO-CTCAE-Fragen sowie GP5 des FACT-G. Die von den Studienteilnehmern berichteten Ergebnisse werden für alle Studienteilnehmer zu Beginn der Studie (Tag eins des Zyklus eins) und zu den im Analysezeitplan angegebenen Zeitpunkten ermittelt und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Tag eins jedes Zyklus sowie bei der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-S <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Screening sowie an Tag eins des Zyklus eins, drei und fünf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Tag eins des Zyklus drei und fünf</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPI, Item "Pain at its worst" (Item 3) des BPI- SF <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Screening, an Tag eins jedes Zyklus sowie Sicherheitsnachbeobachtung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung und Quantifizierung der Expression von Biomarkern auf Protein-, RNA- und DNA-Ebene (falls nach den örtlichen Vorschriften zulässig und vom örtlichen IRB/EC genehmigt). • Exposition-Ansprechen-Analyse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen des statistischen Analyseplans</p> <p><u>Amendment 1 (v2.0) vom 07. Mai 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung zur Angleichung an Protokolländerung drei • Aktualisierung von Definitionen (Abschnitt 5) • Hinzufügen von vordefinierten Subgruppenvariablen (Abschnitt 4.2) • Hinzufügen von Sensitivitätsanalysen für OS (Abschnitt 9.5.2.1) • Hinzufügen von COVID-19-Analysen (Abschnitt 9.7.5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Anhänge A, B, C, D und E. <p><u>Amendment 2 (v4.0) vom 13. Oktober 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung des Elektrokardiogramms (EKG)-Analyse-Abschnittes, um mit Protokolländerung drei übereinzustimmen • Aktualisierung der Formulierung für die zusammenfassende ORR-Messung und den Zeitplan für die OS-Primäranalyse zur Anpassung an die Protokolländerung drei und die Überprüfung der OS-Daten nach dem Stichtag (Abschnitt 9.5) • Hinzufügung einer Imputationsmethode bei fehlendem Zusammenhang mit der Behandlung in der Berichterstattung für UE (Abschnitt 9.6.2). • Aktualisierung der Imputationsmethode für das Datum der anti-Krebstherapie nach der Behandlung (Anhänge A.) • Aktualisierung der MedDRA-Version auf Version 24.0 oder höher und Hinzufügen von Sicherheitszusammenfassungen nach SOC, High Level Term (HLT) und PT (Abschnitt 9.6.2).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Primäranalyse des PFS erfolgt, wenn etwa 230 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Bei 230 PFS-Ereignissen hat die Studie eine Power von ~90 %, um ein statistisch signifikantes PFS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % zu zeigen. Angenommen wird eine HR des Behandlungseffekts für den Sotorasib-Arm gegenüber dem Kontrollarm von 0,65. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass bei 70 %-iger Reife die PFS-Ereignisse erzielt werden, welches ca. 330 Patientinnen und Patienten bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 in den Sotorasib-Arm und den Docetaxel-Arm entspricht. Die Primäranalyse des PFS darf verzögert werden, um sicherzustellen, dass die Rekrutierung abgeschlossen ist. Die verzögerte Primäranalyse wird durchgeführt, wenn die letzten randomisierten Studienteilnehmer die Möglichkeit hatten, mindestens sechs Wochen nachbeobachtet zu werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Es sind zwei PFS-Wirksamkeitsanalysen geplant.</p> <p>Eine Interimsanalyse ist geplant, wenn ca. 70 % (160) der erwarteten PFS-Ereignisse in beiden Armen beobachtet wurden oder wenn die Rekrutierung abgeschlossen ist und die letzten randomisierten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, eine sechswöchige Nachbeobachtung durchzuführen, je nachdem, was später eintritt. Der zu beobachtende Schwellenwert für die vorzeitige Beendigung aufgrund von Wirksamkeit basiert auf einer Alpha-Spending-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming zur Anpassung der Multiplizität. Der tatsächliche Informationsanteil wird auf der Grundlage der Anzahl der beobachteten Ereignisse zum Zeitpunkt der Analyse berechnet. Bei exponentieller Verteilung ist der minimal nachweisbare Unterschied für den Erfolg in diesem Design eine HR von 0,68 zwischen dem Sotorasib-Arm und dem Docetaxel-Arm mit 160 PFS-Ereignissen, entsprechend 70 % der erwarteten PFS-Ereignisse, und eine HR von 0,769 bei der Primäranalyse mit 230 PFS-Ereignissen. Unter der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Annahme einer Rekrutierungsrate von 40 Patientinnen und Patienten pro Monat nach einer dreimonatigen Anlaufphase und einer Gesamtstichprobengröße von 330 Studienteilnehmern wird geschätzt, dass etwa 19 Monate benötigt werden, um 230 PFS-Ereignisse bzw. 13 Monate, um 70 % (160) der erwarteten PFS-Ereignisse zu erreichen. Diese Schätzung basiert auf einem medianen PFS von fünf Monaten für den Kontrollarm und 7,7 Monaten für den Sotorasib-Arm sowie einer Abbruchquote von 10 %.</p> <p>Erreicht das PFS bei der Interimsanalyse eine statistische Signifikanz, wird eine administrative Interims-Analyse für das OS bei etwa 107 OS-Ereignissen (~32 % Datenreife) durchgeführt. Für diese OS-Interims-Analyse wird ein nominales Alpha von 0,01 % (vernachlässigbare Auswirkung auf die Gesamtfehlerrate vom Typ I) verwendet.</p> <p>Andernfalls wird die Überlegenheit von Sotorasib gegenüber Docetaxel entweder zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse oder nach der Beobachtung von 175 OS-Ereignissen (~53% Datenreife) bewertet, je nachdem, was später eintritt. Geht man von einer tatsächlichen Cross-over-Rate von etwa 30 % zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse für Studienteilnehmer mit Krankheitsprogression im Kontrollarm aus, dann liegt bei 175 OS-Ereignissen eine Wahrscheinlichkeit von 96 % vor, eine HR < 1 zu beobachten, wenn die wahre OS-HR 0,75 beträgt.</p> <p>Die primäre OS-Analyse wird durchgeführt, wenn mindestens 198 OS-Ereignisse (~60 % Datenreife) beobachtet wurden, was voraussichtlich etwa drei Monate nach der primären PFS-Analyse der Fall sein wird, wobei die gleichen Annahmen für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie gelten. Die Schätzung basiert auf einem medianen OS von neun Monaten für den Kontrollarm und zwölf Monaten für den Sotorasib-Arm (OS: HR = 0,75). Die Multiplizität wird nach Bedarf auf Grundlage der Alpha-Spending-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming angepasst.</p> <p>Gemäß Studiendesign wird nach der PFS-Analyse nicht abgebrochen und die Patientinnen und Patienten werden hinsichtlich des OS weiter beobachtet, bis die angestrebte Anzahl von Ereignissen erreicht ist. Dies ist unabhängig vom OS-Analyseergebnis zum Zeitpunkt der PFS-Primäranalyse, um die OS-Analysen und eine robuste Beschreibung der Gesamtheit der Daten zu ermöglichen.</p> <p>Es wird nur eine Analyse zur ORR durchgeführt (eine Interimsanalyse zur ORR ist nicht geplant). Die primäre Analyse der ORR wird durchgeführt, wenn das PFS als statistisch signifikant eingestuft wird und der letzte randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, mindestens 12 Wochen nachbeobachtet zu werden.</p> <p>Die finale Analyse der Studie wird durchgeführt, wenn der letzte Studienteilnehmer die Langzeitnachbeobachtung beendet hat.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Analyse	Informationsanteil PFS	Erwarteter Zeitpunkt	Auslöser für Analyse
		PFS IA	70 %	13 Monate	160 PFS-Ereignisse oder LSE + 6 Wochen, was später eintritt
		PFS PA	100 %	19 Monate	230 PFS-Ereignisse oder LSE + 6 Wochen, was später eintritt
		OS bei PFS PA	n.a.	19 Monate	175 OS-Ereignisse
		OS PA	n.a.	22 Monate	198 OS-Ereignisse
		IA: Interimsanalyse; LSE: Zeitpunkt des Einschlusses des letzten Patienten; OS: Gesamtüberleben; PA: Primäranalyse; PFS: Progressionsfreies Überleben			
		<p>Bestimmungen zum vorzeitigen Abbruch</p> <p>Das DMC teilt Amgen gemäß der DMC-Charta seine Bewertungen zur Sicherheit und Wirksamkeit sowie Empfehlungen zur Änderung oder zum Abbruch der Studie auf der Grundlage der Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter mit.</p> <p>Der Data Access Plan (DAP) wird in Anspruch genommen, wenn das DMC aus Gründen der Wirksamkeit und / oder Sicherheit eine vorzeitige Beendigung empfiehlt. Das DAP-Team trifft die Entscheidungen über die weitere Durchführung der Studie und entscheidet über alle weiteren Maßnahmen, die z. B. eine externe Mitteilung an eine Zulassungsbehörde, die Entblindung des Studienteams und / oder Änderungen an der Durchführung der Studie umfassen können. Weitere Einzelheiten sind dem DAP zu entnehmen.</p> <p>Studienabbruch</p> <p>Gründe für den Ausschluss einer Patientin oder eines Patienten aus der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors • Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme • Tod • Lost-to-follow-up 			
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge				
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten entweder Sotorasib oder Docetaxel, nachdem sie alle Einschlusskriterien erfüllt haben.			
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studienteilnehmer werden nach der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien bei fortgeschrittener Erkrankung (1 versus 2 versus > 2), der Ethnizität (asiatisch versus nicht-asiatisch) und der Vorgeschichte einer ZNS-Beteiligung (ja versus nein) stratifiziert.			
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung wurde per IRT durchgeführt und die Randomisierungsnummer wurde dem Studienzentrum durch das IRT-System mitgeteilt.			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Punkt neun
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein, es handelt sich um eine offene Studie b) Nein, es handelt sich um eine offene Studie c) Die Tumorbeurteilung und das Ansprechen werden vom BICR bestätigt, dass den Krankheitsverlauf und das Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 ohne Kenntnis der Zuordnung der Randomisierung bewertet. Diese Beurteilung liegt der primären Analyse der Endpunkte zugrunde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>FAS</u>: Das FAS (ITT-Population) umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Alle Studienteilnehmer werden entsprechend der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden, analysiert. Das FAS wird für die primären und wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>SAS</u>: Das SAS umfasst Studienteilnehmer des FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für Analysen unter Verwendung des SAS werden die Studienteilnehmer auf der Grundlage der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Per-Protocol-Set (PPS)</u>: Das PPS beschreibt eine Teilmenge des FAS und umfasst Studienteilnehmer, die keine ausgewählten wichtigen Protokollabweichungen aufweisen. Die Liste der wichtigen Protokollabweichungen wird vom Sponsor laufend aktualisiert und vor der Primäranalyse der Studie fertiggestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>PRO-Analyse-Set:</u> Das PRO-Analyse-Set besteht aus allen randomisierten Studienteilnehmern mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn in jeweilig relevanten Fragebogen \pm Subskala. Die Studienteilnehmer werden in die Analyse des Fragebogens \pm Subskala einbezogen, für die Daten vorliegen.</p> <p><u>PK-Analyse-Set:</u> Das PK-Analyse-Set umfasst alle Studienteilnehmer, die in den Sotorasib-Arm randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Sotorasib erhalten haben. Zusätzlich musste mindestens eine PK-Probe entnommen worden sein. Diese Studienteilnehmer werden für die PK-Analyse ausgewertet, es sei denn, die Anzahl der für die Analyse erforderlichen Datenpunkte ist nicht ausreichend, erhebliche Protokollabweichungen haben sich auf die Daten ausgewirkt oder es fehlen wichtige Informationen zur Dosierung oder Probenahme. Für die Analyse der PK-Daten wird das PK-Analyse-Set verwendet, sofern nicht anders spezifiziert.</p> <p>Statistische Analysemethoden</p> <p><u>Allgemeine Methoden</u></p> <p>Grundsätzlich werden für kontinuierliche Variablen zusammenfassende Auswertungen, einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie erstes und drittes Quartil berechnet. Für binäre und kategoriale Variablen werden die Häufigkeit und der Prozentsatz nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die Verteilung von PFS und OS wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die HR und ihr 95 %-KI werden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, das nach den Randomisierungsfaktoren stratifiziert ist. Der inferentielle Vergleich wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt. Das Odds Ratio und die Differenz in den Anteilen des objektiven Ansprechens werden mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet und die zugehörigen 95 %-KI werden geschätzt. Der inferentielle Vergleich für die ORR wird mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test unter Kontrolle der Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Bei Studienteilnehmern, die die Behandlung nach einer Progression fortsetzen, oder bei Studienteilnehmern, die von Docetaxel zu Sotorasib wechseln, wird der Zeitpunkt der ersten Progression für die PFS-Analyse verwendet. Das Ansprechen der Studienteilnehmer nach der ersten Progression oder nach dem Wechsel wird nicht für die primäre Analyse zur Bewertung der Endpunkte für das objektive Ansprechen, einschließlich PFS, ORR, DOR, TTR und DCR, herangezogen.</p> <p><u>Multiples Testen</u></p> <p>Die Hypothesen des primären Wirksamkeitsendpunkts und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden unter Verwendung eines Multiplizitätsverfahrens getestet, um die Gesamtfehlerrate vom Typ I auf Studienebene unter einseitigem 0,025-Niveaus zu kontrollieren. Eine Hypothese kann wiederholt mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem anderen nominalen Niveau getestet werden, das sich aus der Ablehnung anderer Hypothesentests ergibt.</p> <p>Ausgehend von der PFS-Hypothese wird bei Ablehnung die ORR auf dem einseitigen Alpha-Niveau zu 0,005 getestet. Wird die ORR-Hypothese verworfen, wird das OS mit dem einseitigen vollen Alpha-Niveau zu 0,025 getestet. Wird die ORR-Hypothese nicht verworfen, wird das OS auf dem einseitigen 0,001-Niveau der PFS-Interimsanalyse getestet, ansonsten auf dem Niveau zu 0,02. Wird die OS-Hypothese abgelehnt, kann die ORR mit dem einseitigen vollen Alpha-Niveau zu 0,025 erneut getestet werden.</p> <p><u>Analyse der Endpunkte zur Wirksamkeit</u></p> <p><i>Primäre Auswertung des primären Endpunktes</i></p> <p>Die PFS-Analysen werden, sofern nicht anders angegeben, mit dem FAS durchgeführt. Die Primäranalyse des PFS basiert auf den vom BICR zentral bewerteten Ergebnissen gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Die Verteilung der PFS-Zeit, einschließlich Median und Quartile, wird mit der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. Die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für den Median und die Quartile werden nach der Methode von Klein und Moeschberger (1997) mit log-log-Transformation berechnet. Die PFS-Raten werden zu ausgewählten Zeitpunkten angegeben und die entsprechenden 95 %-KI nach der Methode von Kalbfleisch und Prentice (1980) berechnet. Die Dauer der Nachbeobachtung für das PFS wird mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Für den inferentiellen Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird der Log-Rank-Test verwendet, der gemäß Stratifizierungsfaktoren per IXRS auf einem Niveau von 0,025 (einseitig) stratifiziert ist. Die HR und das 95 %-KI werden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, das nach denselben Faktoren stratifiziert ist.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen der wichtigsten sekundären Endpunkte werden, sofern nicht anders angegeben, auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Der inferentielle Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen für die ORR wird mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test unter Kontrolle der Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Die ORR wird für jede Behandlungsgruppe berechnet und der zugehörige 95 %-KI wird mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt. Eine Schätzung des Odds Ratio (95 %-KI) wird als Maß für den relativen Behandlungseffekt herangezogen. Das Odds Ratio (und 95 %-KI) wird mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die Docetaxel-Gruppe dient als Referenzgruppe für die Berechnung des objektiven Ansprechens. Die primäre Analyse der ORR wird auf der Grundlage der vom BICR zentral bewerteten Ergebnisse gemäß RECIST Version 1.1 durchgeführt. Die Analysen auf der Grundlage der vom Prüfarzt bewerteten Ergebnisse dienen als supportive Analysen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Gesamtüberleben wird mit der gleichen Methode analysiert, die für die PFS-Endpunkte beschrieben wurde.</p> <p>Die DOR wird nur für Studienteilnehmer berechnet, die ein bestätigtes bestes Gesamtansprechen (PR oder CR) erreichen. Für Studienteilnehmer, die noch am Leben sind und bei denen die Erkrankung zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse noch nicht fortgeschritten ist, wird die DOR gemäß der zuvor für das PFS definierten Zensierungsregeln zensiert. Das Fortschreiten der Erkrankung wird anhand der vom BICR zentral ermittelten Ergebnisse gemäß RECIST Version 1.1 ermittelt. Die Verteilung der DOR, einschließlich des Medians und der Quartile sowie der entsprechenden 95 %-KI, wird mit der Kaplan-Meier-Methode für Studienteilnehmer charakterisiert, die ein bestes Ansprechen in Form von PR oder besser erreichen. Für die DOR wird kein inferentieller Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen vorgenommen.</p> <p>Die TTR wird nur für Studienteilnehmer berechnet, die ein bestätigtes bestes Gesamtansprechen in Form einer PR oder CR erreichen. Die TTR wird anhand der Stichprobengröße (n), des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Medians sowie des Minimums und Maximums für die Responder auf der Grundlage des FAS zusammengefasst.</p> <p>Die DCR wird mit der gleichen Methode analysiert, die für die ORR-Endpunkte beschrieben wurde.</p> <p>Die Hauptanalysen von DOR, TTR und DCR werden gemäß der vom BICR zentral bewerteten Ergebnisse durchgeführt. Die Bewertung durch den Prüfarzt wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen.</p> <p><u>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13:</u></p> <p><i>Veränderung des krankheitsbedingten Symptoms Dyspnoe, der körperlichen Funktion und des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 12:</i></p> <p>Die Veränderung des krankheitsbedingten Symptoms Dyspnoe sowie der körperlichen Funktion und des allgemeinen Gesundheitszustands ab Studienbeginn bis Woche zwölf wird zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe eines eingeschränkten, auf maximaler Wahrscheinlichkeit basierenden Likelihood-Based-Mixed-Modells für wiederholte Messungen (MMRM) unter der Missing at Random (MAR) Annahme verglichen. Die abhängige Variable dieses Modells ist die Veränderung der Erkrankung gegenüber dem Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg, erhoben an jedem ersten Zyklustag bis zu zwölf Wochen (die Messung zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung wird nicht in die Analyse einbezogen). Das Modell enthält den Achsenabschnitt, die Zeit, den Ausgangswert, die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte sowie einen Interaktionsterm zwischen Behandlung und Zeit. Die Zeit ist eine kontinuierliche Variable, definiert als Tage seit der Randomisierung.</p> <p><i>Veränderung der Symptome Husten und Brustschmerz gegenüber dem Ausgangswert bis Woche zwölf:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Veränderung der Symptome Husten und Brustschmerz, erhoben durch den EORTC QLQ-LC13, wird zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe der GEE-Methode für das longitudinale kumulative Logit-Regressionsmodell unter der Missing Completely at Random (MCAR) Annahme verglichen. Das Modell wird den Achsenabschnitt, die Zeit, den Wert zu Studienbeginn, die Behandlung, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit sowie die Stratifizierungsfaktoren enthalten.</p> <p>Die Veränderung vom Ausgangswert über die Erhebungsdauer hinweg bis Woche zwölf für die verbleibenden Subskalen des EORTC QLQ-LC13 und alle verbleibenden funktionellen Skalen sowie die Skalen für Dyspnoe und Fatigue des EORTC QLQ-C30, werden auf die gleiche Weise analysiert, wie oben für die primäre Analyse beschrieben.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Analysen der Sicherheitsendpunkte auf Basis des SAS durchgeführt.</p> <p>Die MedDRA, Version 24.0 oder höher, wird verwendet, um alle unerwünschten Ereignisse einer SOC und einem PT zuzuordnen.</p> <p>Die Inzidenz der UE wird für alle TEAE, TEAE Grad ≥ 3; SUE, UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen, tödliche UE und AESI zusammengefasst. Tritt bei einer Patientin oder einem Patienten wiederholt dasselbe UE auf, so wird die Patientin oder der Patient innerhalb jeder SOC einmal gezählt und ebenso einmal innerhalb jedes PT. Das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad und / oder dem stärksten Kausalzusammenhang mit der jeweiligen Behandlung wird für die Zwecke der Inzidenztabelle verwendet.</p> <p>Die Inzidenz aller UE nach Therapiebeginn, TEAEs Grad ≥ 3, SUE, UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen, TEAEs, die eine Dosisänderung zur Folge haben, und tödliche UE werden in alphabetischer Reihenfolge nach SOC und in absteigender Reihenfolge nach PT aufgelistet.</p> <p>Die Inzidenz aller TRAE Grad ≥ 3, SUE, UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen, UE, die eine Dosisänderung zur Folge haben, und tödliche UE werden nach SOC in alphabetischer Reihenfolge und PT in absteigender Reihenfolge tabellarisch aufgeführt. Fehlt bei einem UE nach Therapiebeginn der Bezug zur Behandlung, so wird davon ausgegangen, dass das Ereignis mit der Behandlung zusammenhängt.</p> <p>Die Inzidenz von Ereignissen, die für die Studienteilnehmer von Interesse sind (standardisierte MedDRA-Abfragen und / oder von Amgen angepasste Abfragen), wird ebenfalls nach ihren Kategorien und bevorzugten Bezeichnungen in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit nach zusammengefasst. Die Zeit bis zum Auftreten und die Dauer ausgewählter AESI können ebenfalls zusammengefasst werden.</p> <p>Darüber hinaus werden Zusammenfassungen von TEAE, TEAE Grad ≥ 3, SUE, UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führten, und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tödlichen UE nach PT in jeder Behandlungsgruppe in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.</p> <p>Zusammenfassungen von UE nach Therapiebeginn und SUE werden nach SOC, HLT und PT aufgelistet.</p> <p>Die Zusammenfassungen der UE nach Therapiebeginn und SUE werden nach SOC, PT und Grad tabellarisch aufgeführt. Die tödlichen UE werden ebenfalls nach SOC in alphabetischer Reihenfolge und PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit angegeben.</p> <p>Es wird eine Zusammenfassung der Anzahl der Todesfälle und der Todesursache, unterteilt nach Todesfällen innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und Todesfällen nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis, vorgelegt.</p> <p><i>Zusammenfassungen von UE bei Cross-over:</i></p> <p>Alle oben genannten Zusammenfassungen von UE können ab dem Datum der ersten Dosis von Sotorasib getrennt betrachtet werden.</p> <p>Der Schweregrad jedes UE wird nach CTCAE-Version 5.0 eingestuft.</p> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <p><u>PFS2</u></p> <p>Das PFS2 wird mit der gleichen Methode analysiert, die für die -PFS-Endpunkte beschrieben wurde.</p> <p><u>Zeit bis zum Rezidiv der -ZNS-Erkrankung:</u></p> <p>Die Zeit bis zum Rezidiv der -ZNS-Erkrankung ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung des ZNS für die Subgruppe der Studienteilnehmer mit vorheriger Erkrankung des ZNS bei Studienbeginn. Die Kaplan-Meier (KM)-Schätzung der Zeit bis zum Rezidiv der -ZNS-Erkrankung wird auf der Grundlage des FAS erstellt.</p> <p><u>PFS basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes:</u></p> <p>Die Analyse wird ähnlich dem primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt.</p> <p><u>Krankheitskontrolle nach Progression:</u></p> <p>Definiert als Rate des objektiven Ansprechens (CR oder PR) und eine stabile Erkrankung von mindestens sechs Wochen (\pm sieben Tage), gemessen nach dem ersten Progressions-Scan während der Fortsetzung der Sotorasib -Behandlung nach der ersten Krankheitsprogression. Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die in diese Kategorie fallen, werden ermittelt. Für diese Analyse werden nur Studienteilnehmer berücksichtigt, die auf Sotorasib randomisiert wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen des primären Wirksamkeitsendpunktes</p> <p>Um die Robustheit des PFS-Endpunktes für das interkurrente Ereignis des Beginns einer neuen anti-Krebstherapie vor dem PFS-Ereignis zu bewerten, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die auf einem anderen Ansatz an Zensierungsregeln basiert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen OS</p> <p>Zur Berücksichtigung des Cross-over-Effekts beim Wechsel von der Kontrollgruppe in die Behandlungsgruppe werden beim primären Vergleich des OS zwischen Behandlung und Kontrolle eine oder mehrere Methoden wie das RPSFT-Modell verwendet, um den Cross-over-Effekt zu berücksichtigen. Es werden zusätzliche</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Methoden untersucht, um die Robustheit der Modellannahmen zu überprüfen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen PRO</p> <p>Der Ansatz der Mehrfachimputation mit nicht-ignorierbaren fehlenden Mustern wird als Sensitivitätsanalyse für alle wichtigen sekundären PRO-Endpunkte untersucht.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Zusätzlich zu den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Anzahl der vorangegangenen Therapielinien bei fortgeschrittener Erkrankung [1 versus 2 versus >2], Ethnie [asiatisch versus nicht-asiatisch] und Vorgeschichte einer ZNS-Beteiligung [ja versus nein]) werden primäre und ausgewählte sekundäre Endpunkte in den folgenden Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Bestes Ansprechen unter der unmittelbar vorherigen Therapie (Primär refraktär [Progression beim ersten Scan] vs. unzureichendes Ansprechen [stabile Erkrankung] vs. rezidivierend [initiales Therapieansprechen mit nachfolgendem Wachstum]) • Alter (< 65 vs. ≥ 65) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • ECOG-Status (0 vs. 1) • Lebermetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) • Krankheitsstadium bei Studienbeginn (lokal fortgeschritten und inoperabel vs. metastasiert) • Raucheranamnese (niemals vs. derzeit vs. früher) • Histopathologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) • Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) • Knochenmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) • PD-L1-Proteinexpression (< 1 % vs. ≥ 1 % und < 50 % vs. ≥ 50 %) • STK11-Mutation (ja vs. nein) • KEAP1-Mutation (ja vs. nein) • Vorhandensein von parallel auftretenden Mutationen bei Studienbeginn (ja vs. nein) <p>Falls die Zahl der Studienteilnehmer in der Subgruppe nicht ausreicht (d. h. weniger als 10 % der Gesamtpopulation), können die entsprechenden Subgruppen zusammengefasst werden.</p> <p>Länderspezifische Subgruppenanalysen können für die gesetzlichen Anforderungen in jedem Land durchgeführt werden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede	Insgesamt wurden 345 Patientinnen und Patienten randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert • Sotorasib: 171 • Docetaxel: 174 b) Patientinnen und Patienten, die das Prüfpräparat erhalten haben (SAS): • Sotorasib: 169 • Docetaxel: 151 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Sotorasib: 171 • Docetaxel: 174
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss, Abbildung 207
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Rekrutierung hat zwischen dem 04.06.2020 und dem 26.04.2021 stattgefunden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft derzeit noch. Geplantes Studienende ist der 27. April 2026.
a: nach CONSORT 2010. Quelle: [Amgen 2021a, Amgen 2022c]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

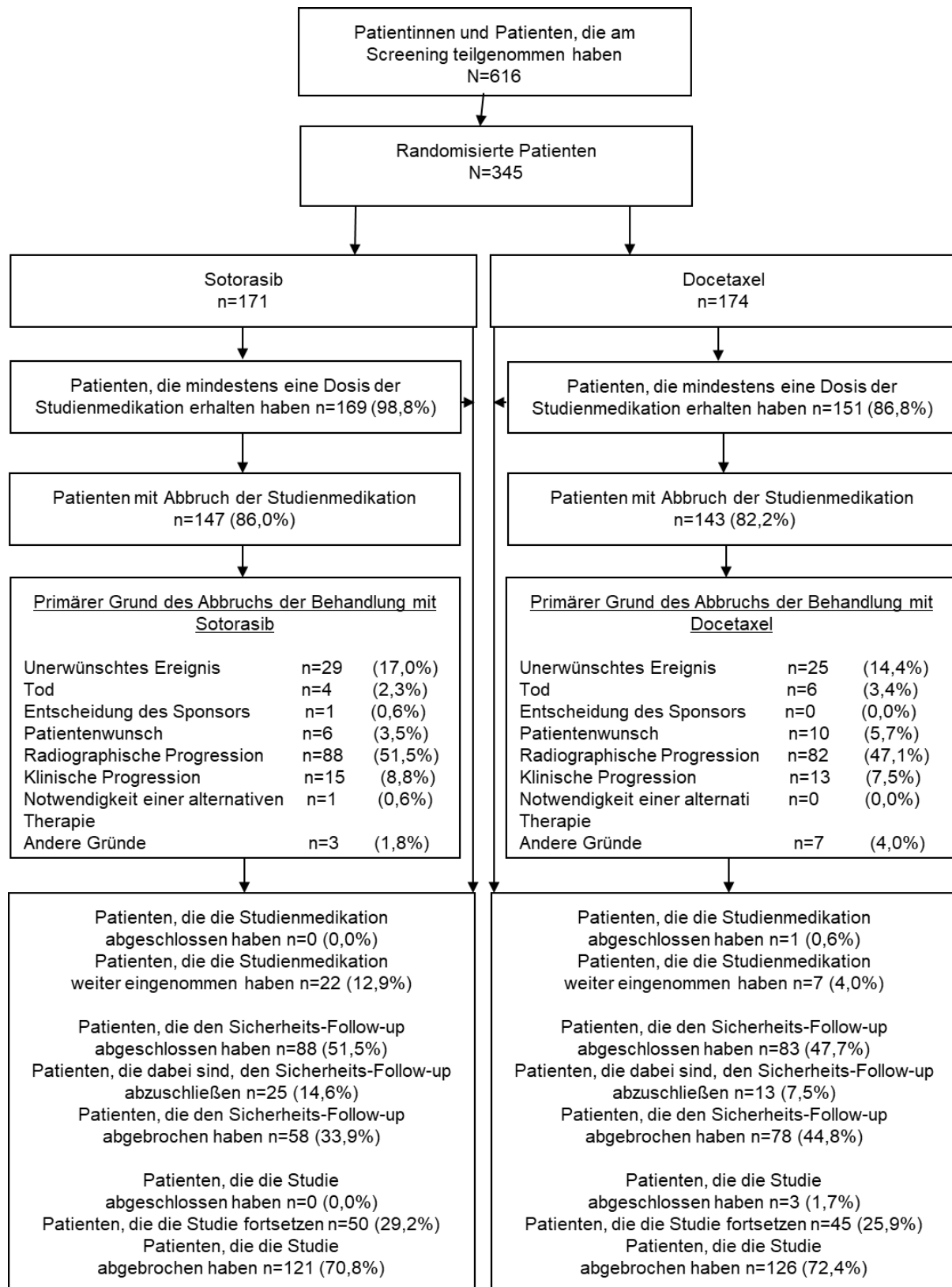


Abbildung 207: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie CodeBreak 200

Quelle: modifiziert nach [Amgen 2022d]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CodeBreak 200

Studie: CodeBreak 200**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CodeBreak 200 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. [Amgen 2022d]	A
Statistischer Analyseplan CodeBreak 200 Amgen. Statistical Analysis Plan: 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: 13.10.2021. 2021. [Amgen 2021a]	B
Studienprotokoll CodeBreak 200 Amgen. Clinical Study Protocol: 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: 06.01.2022. 2022. [Amgen 2022c]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT. Die Studienteilnehmer wurden anhand der Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch), der Vorgeschichte einer ZNS Beteiligung (ja vs. nein) und der Anzahl an vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. > 2) stratifiziert. (A/B/C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT. (A/B/C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienteilnehmer zur jeweiligen Studienmedikation erfolgte mittels eines IRT. (A/B/C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Studienteilnehmer sind nicht verblindet. (A/B/C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Prüfarzte sind nicht verblindet. (A/B/C)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase III Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT. Die Studienteilnehmer und Prüfarzte waren nicht verblindet, d. h. sie hatten Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Die Datenerhebung der Endpunkte erfolgte teils verblindet, sodass der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene erfolgt. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. (A/B/C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Durch die Möglichkeit des Cross-Overs aus dem Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm kann eine Verzerrung des Behandlungseffektes nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS), wodurch das Intention to treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist daher mit hoch zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes PFS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und bestätigt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS), wodurch das Intention to treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Ansprechen fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und gezeigt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS), wodurch das Intention to treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: ZNS-Rezidiv**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des FAS, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes ZNS-Rezidiv fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer Krankheitsprogression erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Weiterhin fand die Beurteilung der Krankheitsprogression durch eine verblindete, unabhängige zentrale Beurteilung statt. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft und bestätigt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS), wodurch das Intention to treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ZNS-Rezidiv ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30/LC13, EQ-5D VAS, PGI-C, BPI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes Symptomatik fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie

vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik ist daher mit hoch zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Bericht-erstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30 wird daher mit hoch bewertet. (A/B/C)

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis des SAS auf Basis des „as treated“ Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der UE fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Kodierung der UE erfolgt mittels MedDRA Version 24.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE Kriterien Version 5.0. Durch die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen. Bei den UE und AESI jeglichen Schweregrads ist die Möglichkeit einer erhöhten Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung hingegen nicht auszuschließen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des SAS auf Basis des „as treated“ Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, mit niedrig sowie für UE jeglichen Schweregrades mit hoch zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Fragebögen zur Sicherheit (PRO-CTCAE, FACT-G GP5)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie CodeBreak 200 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Endpunkte fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Beeinträchtigung durch die hervorgerufenen Nebenwirkungen durch die Studienteilnehmer kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des PRO-Analyse-Set, welche alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit erfassten PRO-Daten beinhaltet. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 80 %), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für die Fragebögen zur Sicherheit ist daher mit hoch zu bewerten. (A/B/C)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
