

Sotorasib (NSCLC)

Addendum zum Projekt A23-06
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-53

Version: 1.0

Stand: 07.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1596

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotorasib (NSCLC) – Addendum zum Projekt A23-06

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.06.2023

Interne Projektnummer

A23-53

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Merlin Bittlinger
- Katharina Hirsch
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Sotorasib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studie CodeBreak 200.....	2
2.2 Studiencharakteristika.....	3
2.3 Studienergebnisse	16
2.3.1 Dargestellte Endpunkte.....	16
2.3.2 Verzerrungspotenzial	20
2.3.3 Ergebnisse.....	22
2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.4 Zusammenfassung.....	29
3 Literatur	30
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CodeBreak 200	32
A.1 Mortalität.....	32
A.2 Morbidität.....	32
A.3 Nebenwirkungen	33
A.4 Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen zu Subgruppen	38
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	5
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	8
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	9
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel..	12
Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	14
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	15
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	17
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	21
Tabelle 11: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel....	23
Tabelle 12: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel....	28
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	41
Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	43
Tabelle 15: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel.....	44
Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	32
Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	32
Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse der Krankheitsprogression).....	33
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (ohne Ereignisse der Krankheitsprogression).....	33
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs	34
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs).....	34
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven zu Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs)	34
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven zu Stomatitis (PT, UE)	35
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven zu Brustschmerz (PT, UE).....	35
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven zu Peripheres Ödem (PT, UE)	35
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE)	36
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven zu Periphere Neuropathie (PT, UE)	36
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven zu Alopezie (PT, UE).....	36
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, UE).....	37
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE).....	37
Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, schweres UE)	37
Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurven zu Fatigue (PT, schweres UE).....	38
Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE), Subgruppe Alter (< 65 Jahre)	38
Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE), Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)	38
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Subgruppe Alter (< 65 Jahre)	39
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GP5	General Population 5
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS G12C	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistischem Analyseplan
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
UE	unerwünschtes Ereignis
USPI	United States Prescribing Information
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.06.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-06 (Sotorasib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Gesamtpopulation der Studie CodeBreak 200 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung der Nutzenbewertung in A23-06 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Sotorasib als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) G12C-Mutation (gemäß G-BA KRAS p.G12C-Mutation), bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie bzw. mit einem Programmed-Cell-Death-Protein 1(PD-1)- / Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1- / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie eine Progression festgestellt wurde.

Studie CodeBreak 200 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der pU legt für Fragestellung 3 die Studie CodeBreak 200 vor (zur Studienbeschreibung siehe Abschnitt 2.2). Die Studie CodeBreak 200 ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Docetaxel als Monotherapie erhalten haben. Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 3 (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin) ist in der Studie CodeBreak 200 nicht umgesetzt.

Zur ausführlichen Begründung siehe die Bewertung in A23-06 [1].

Auftragsgemäß wird die Studie CodeBreak 200 im Folgenden dargestellt.

2.1 Studie CodeBreak 200

Im vorliegenden Addendum wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CodeBreak 200	nein	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die vom pU vorgelegte Studie CodeBreak 200.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CodeBreak 200	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem ^b NSCLC mit einer KRAS G12C- Mutation ^c mit Progression oder Rezidiv nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie-Doublette und einem Checkpoint- Inhibitor im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und ECOG PS ≤ 1	Sotorasib (N = 171) Docetaxel (N = 174)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^d , Unverträglichkeit, Beginn einer neuen Krebstherapie, Rückzug der Einwilligung, Lost to follow- up oder Tod Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Rückzug der Einwilligung, Lost-to-follow-up oder Tod (maximal 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin/ des letzten Patienten)	148 Studienzentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Ungarn und den USA 06/2020–laufend Datenschnitt: 02.08.2022 (primäre PFS Analyse ^f)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für dieses Addendum. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit aktiven Gehirnmetastasen (unbehandelt und / oder symptomatisch zum Zeitpunkt des Studieneintritts) waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Erkrankungen mit anderen Mutationen (z. B. EGFR, ALK) waren ausgeschlossen, ebenso gemischtes kleinzelliges Lungenkarzinom oder gemischte NSCLC-Histologie.</p> <p>d. Die Patientinnen und Patienten konnten bei Erfüllung bestimmter Kriterien nach Beurteilung der Prüffärztin / des Prüffarztes auch nach Krankheitsprogression mit Sotorasib bzw. Docetaxel weiterbehandelt werden. Patientinnen und Patienten im Docetaxel-Arm konnten nach Progression zu Sotorasib wechseln, sofern sie bestimmte Kriterien erfüllten, u. a. durften sie noch keine weitere Krebstherapie begonnen haben.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 4 beschrieben.</p> <p>f. Die primäre Analyse wurde 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, geplant. Zum Gesamtüberleben waren Auswertungen nach etwa 175 sowie nach etwa 198 eingetretenen Todesfällen geplant. Diese Analysen sind aufgrund erreichter Ereigniszahlen bereits im vorliegenden Datenschnitt enthalten. Eine finale Analyse ist geplant nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KRAS G12C: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CodeBreak 200	Sotorasib 960 mg/Tag, oral	Docetaxel 75 mg/m ² KOF an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus, i. v.
<p>Dosisanpassung und Therapieabbruch</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterbrechung der Therapie: bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei verschiedenen hepatotoxischen UEs Unterbrechung bis zur Verbesserung zu Grad 1 oder zum Studienbeginn-Schweregrad für Sotorasib bzw. bis zur Normalisierung der Leberfunktion für Docetaxel, gefolgt von Therapie mit reduzierter Dosis: bis zu 2 Dosisreduktionen möglich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sotorasib auf 480 bzw. auf 240 mg/Tag ▫ Docetaxel auf 55 bzw. auf 37,5 mg/m² KOF ▪ Therapieabbruch: wenn sich die Toxizität nach der 2. Dosisreduktion nicht verbessert hat sowie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sotorasib: bei ILD / Pneumonitis ▫ Docetaxel: Therapieabbruch: wenn sich die Toxizität nach 4 Wochen nicht verbessert hat; bei schwerer Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) assoziiert mit Blutungen sowie bei bestimmten nicht-hämatologischen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 		
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 vorherige systemische Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie-Doublette und einem Checkpoint-Inhibitor, entweder als eine Therapielinie oder als einzelne Therapielinien (Patientinnen oder Patienten mit einer medizinischen Kontraindikation für eine der erforderlichen Therapien konnten nach Zustimmung des Studienmonitors in die Studie aufgenommen werden). Als vorherige Therapielinie zählt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Chemoradiotherapie für lokal fortgeschrittenes und inoperables NSCLC bei Krankheitsprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie ▫ Chemoradiotherapie gefolgt von einer geplanten systemischen Therapie (inklusive Checkpointinhibitor, auch in umgekehrter Reihenfolge) ohne dokumentierte Progression zwischen Chemoradiotherapie und systemischer Therapie, zählt als eine Therapielinie, wenn die Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie fortschreitet ▫ eine adjuvante Therapie zählt als eine Therapielinie, wenn die Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie fortschreitet ▫ jede neue systemische Therapie für progrediente lokal fortgeschrittene und inoperable oder metastasierte Erkrankung ▫ Eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie-Doublette oder eine Anpassung eines Chemotherapieregimes wegen Unverträglichkeit wird nicht als eigenständige Therapielinie gewertet. ▫ Vorherige Therapie mit Docetaxel im inoperablen oder metastasierten Krankheitsstadium (einschließlich in der Erstlinie bei metastasierter Erkrankung) war ausgeschlossen. Vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie mit Docetaxel ohne Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie war erlaubt. 		

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate oder Anti-RANKL-Antikörpertherapie zur Behandlung von Hyperkalzämie oder zur Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4-sensitive Substrate mit enger therapeutischer Breite, starke CYP3A4-Induktoren oder p-Glykoprotein innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Studienbeginn ▪ Antitumortherapie (Chemo-, Antikörper-, molekulare zielgerichtete Therapie, Retinoid-, Hormontherapie^a oder Prüfpräparate) innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ therapeutische oder palliative Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn (die damit verbundenen Toxizitäten müssen sich zu CTCAE Grad ≤ 1 verbessert haben, mit Ausnahme von Alopezie, bei der jeder CTCAE-Grad erlaubt war) ▪ Vorbehandlung mit Sotorasib oder anderem KRAS G12C-Inhibitor ▪ Warfarin ▪ große elektive Operationen ab 28 Tage vor Studienbeginn bis 28Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie^b zur Schmerzkontrolle ▪ supportive Therapie nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes ▪ Im Docetaxel-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dexamethason 8 mg 2-mal täglich, oral, für 3 Tage beginnend 1 Tag vor Docetaxel-Gabe ▫ Antiemese gemäß institutionellen Richtlinien am Tag der Docetaxel-Gabe 	
<p>a. 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</p> <p>b. Während und 7 Tage nach der Radiotherapie sollte die Studienmedikation unterbrochen werden</p> <p>Anti-RANKL: Anti-Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta Ligand; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KOF: Körperoberfläche; KRAS G12C: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiendesign

Bei der Studie CodeBreak 200 handelt es sich um eine noch laufende offene Studie zum Vergleich von Sotorasib mit Docetaxel. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation mit Progression oder Rezidiv nach mindestens 1 vorherigen systemischen Therapie. Dabei musste es sich um eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie-Doublette und einem Checkpoint-Inhibitor handeln (entweder in einer Therapielinie oder als einzelne Therapielinien). Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 345 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (1 vs. 2 vs. > 2), Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein).

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte mit einer täglichen oralen Gabe von 960 mg Sotorasib. Docetaxel wurde jeweils am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus mit 75 mg/m² Körperoberfläche intravenös verabreicht. Beim Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse (UEs) war eine Unterbrechung der Therapie, bis zu 2 Dosisreduktionen oder ggf. auch ein Therapieabbruch in beiden Studienarmen vorgesehen. Mit der Einschränkung, dass in der Studie bei Erbrechen innerhalb von 15 Minuten die erneute Einnahme einer Dosis Sotorasib erlaubt war, während gemäß Fachinformation keine erneute Einnahme erfolgen darf, erfolgte die Behandlung mit Sotorasib in der Studie CodeBreak 200 gemäß Fachinformation [7]. Im Fall der Notwendigkeit einer Dosisreduktion sieht die Fachinformation für Docetaxel eine Verringerung der Docetaxel-Dosis auf 60 mg/kg Körperoberfläche vor [8], während in der Studie eine Dosisreduktion auf 55 mg/m² Körperoberfläche und bei Bedarf eine zweite Dosisreduktion auf 37,5 mg/m² Körperoberfläche vorgesehen war. Mit dieser Ausnahme erfolgte die Behandlung mit Docetaxel in der Studie gemäß Fachinformation [8].

Die Behandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel erfolgte in der Studie CodeBreak 200 jeweils bis zur Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, Beginn einer neuen Krebstherapie, Rückzug der Einwilligung, Lost to follow-up oder Tod. Bei Erfüllung bestimmter Kriterien nach Beurteilung der Prüffärztin / des Prüfarztes war eine Weiterbehandlung mit Sotorasib bzw. Docetaxel auch nach Krankheitsprogression möglich. Unter bestimmten Bedingungen war ein Therapiewechsel von Docetaxel auf Sotorasib nach ärztlichem Ermessen möglich (z. B. durften Patientinnen und Patienten noch keine weitere Krebstherapie begonnen haben).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante Endpunkte sind Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Bei der Studie CodeBreak 200 handelt es sich um eine noch laufende Studie, für die derzeit der primäre PFS-Datenschnitt vom 02.08.2022 vorliegt. Für das PFS war die primäre Analyse 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, geplant. Zum Gesamtüberleben waren Auswertungen nach etwa 175 sowie nach etwa 198 eingetretenen Todesfällen geplant. Diese Analysen sind aufgrund erreichter Ereigniszahlen bereits im

vorliegenden Datenschnitt enthalten. Eine finale Analyse ist geplant nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen hat.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CodeBreak 200	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten
Morbidität Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13, EORTC-QLQ-C30, BPI-SF), Belastung durch Therapie (FACT-G GP5) Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Gesundheitszustand (PGI-C)	bis 30 Tage nach Behandlungsende bis 30 Tage nach Behandlungsende sowie eine weitere Erhebung 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten ^a , Rücknahme der Einverständniserklärung oder Lost-to-Follow-up bis Tag 1 von Zyklus 5 ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC-QLQ-C30	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende
a. im vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht b. erste Erhebung an Tag 1 von Zyklus 3 BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; PGI-C: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie CodeBreak 200 wird lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Studienende (d. h. 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten) erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGI-C), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) bzw. im Fall des

Endpunkts PGI-C bis Tag 1 von Zyklus 5 erhoben wurden. Einzig für den Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) ist – ähnlich dem Gesamtüberleben – eine zusätzliche Erhebung 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten geplant. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie CodeBreak 200.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotorasib N^a = 171	Docetaxel N^a = 174
CodeBreak 200		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	45 / 55
Abstammung, n (%)		
asiatisch	21 (12)	22 (13)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	0 (0)
weiß	142 (83)	144 (83)
mehrfach zugehörig	1 (< 1)	0 (0)
andere	4 (2)	7 (4)
unbekannt	1 (< 1)	1 (< 1)
Raucher-Anamnese, n (%)		
nie	5 (3)	8 (5)
aktuell	32 (19)	35 (20)
früher	134 (78)	131 (75)
ECOG-PS bei Screening, n (%)		
0	59 (35)	59 (34)
1	112 (66)	115 (66)
Anzahl an vorherigen Therapielinien im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, n (%)		
1	77 (45)	78 (45)
2	65 (38)	69 (40)
> 2	29 (17)	27 (16)
Hirnmetastasen in der Vorgeschichte ^b , n (%)		
ja	58 (34)	60 (35)
nein	113 (66)	114 (66)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Sotorasib	Docetaxel
Charakteristikum	N^a = 171	N^a = 174
Kategorie		
Histologischer Typ, n (%)		
plattenepithelial	1 (< 1)	7 (4)
nicht-plattenepithelial	169 (99)	165 (95)
andere	1 (< 1)	2 (1)
Krankheitsstadium, n (%)		
lokal fortgeschritten und inoperabel	9 (5)	8 (5)
metastasiert	162 (95)	166 (95)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	16,2 [2,3; 132,3]	16,9 [1,5; 227,3]
PD-L1-Proteinexpression, n (%)		
< 1 %	57 (33)	55 (32)
≥ 1 % - < 50 %	46 (27)	70 (40)
≥ 50 %	60 (35)	40 (23)
Vorherige anti-Krebstherapie, n (%)		
platinhaltige Chemotherapie	44 (26)	35 (20)
nicht-platinhaltige Chemotherapie	13 (8)	10 (6)
PD-1 / PD-L1-Inhibitor und platinhaltige Chemotherapie	64 (37)	69 (40)
PD-1 / PD-L1-Inhibitor Monotherapie	43 (25)	53 (31)
andere	7 (4)	7 (4)
Therapieabbruch, n (%) ^c	147 (86)	143 (82)
Studienabbruch, n (%) ^d	121 (71)	126 (72)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, sofern sie nicht bestimmte Kriterien erfüllten (z. B. neurologische Symptome CTCAE-Grad ≤ 2).</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten im Sotorasib- vs. Docetaxel-Arm waren: Krankheitsprogress (103 vs. 95), UE (29 vs. 25), Patientenwunsch (6 vs. 10)</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch von Patientinnen und Patienten im Sotorasib- vs. Docetaxel-Arm waren: Rückzug der Einwilligung (12 vs. 39), Lost to follow-up (5 vs. 2), Tod (104 vs. 85)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie CodeBreak 200 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 63 bzw. 64 Jahre alt und

überwiegend (83 %) weißer Abstammung. Etwa drei Viertel der Patientinnen und Patienten hatte in der Vergangenheit geraucht, während zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch ca. ein Fünftel aktiv rauchte. Bei den meisten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (99 % im Sotorasib-Arm vs. 95 % im Docetaxel-Arm) lag ein Nicht-Plattenepithelkarzinom vor. Zwar sind die Anteile an Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch mit 86 % Therapieabbrüchen im Sotorasib-Arm vs. 82 % im Docetaxel-Arm bzw. mit 71 % Studienabbrüchen im Sotorasib-Arm vs. 72 % im Docetaxel-Arm ausgeglichen, jedoch liegen im Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch aufgrund des Rückzugs der Einverständniserklärung Unterschiede (15 Prozentpunkte) zwischen den Studienarmen vor.

Leichte Unterschiede lagen zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Geschlechterverteilung und des PD-L1-Status vor: So lag der Anteil an Frauen im Sotorasib-Arm bei 36 % und im Docetaxel-Arm bei 45 %. Des Weiteren lag bei 27 % der Patientinnen und Patienten im Sotorasib-Arm eine PD-L1-Proteinexpression von 1 % bis < 50 % vor, während es im Docetaxel-Arm 40 % waren. Dementsprechend lag eine PD-L1-Proteinexpression von 50 % und mehr im Sotorasib-Arm bei 35 % und im Docetaxel-Arm bei 23 % der Patientinnen und Patienten vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Proteinexpression unter 1 % war hingegen in beiden Studienarmen vergleichbar (33 % im Sotorasib-Arm vs. 32 % im Docetaxel-Arm).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 6 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Sotorasib	Docetaxel
Dauer Studienphase	N = 171	N = 174
Endpunktkategorie		
CodeBreak 200		
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
N	169	151
Median [Min; Max]	4,6 [0,1; 23,3]	2,8 [0,7; 23,2]
Mittelwert (SD)	7,4 (6,3)	4,1 (4,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [95 %-KI] ^b	17,7 [17,0; 19,2]	16,3 [16,1; 17,1]
Min; Max	0,8; 24,0	0,0; 24,1
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität ^c		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
N	160	130
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,7 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,7 (6,0)	6,9 (5,6)
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		
N	158	124
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,9 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,8 (6,0)	7,0 (5,5)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
N	160	138
Median [Min; Max]	6,2 [0,2; 20,7]	5,7 [0,1; 23,5]
Mittelwert (SD)	8,4 (6,2)	7,4 (6,2)
Gesundheitszustand (PGI-C)		
N	143	110
Median [Min; Max]	2,8 [1,2; 4,9]	2,8 [1,3; 10,4]
Mittelwert (SD)	2,5 (0,7)	2,7 (1,1)
Belastung durch Therapie (FACT-G GP5)		
N	147	113
Median [Min; Max]	5,5 [0,7; 20,7]	5,2 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,9 (6,0)	7,0 (5,6)

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Sotorasib	Docetaxel
Dauer Studienphase	N = 171	N = 174
Endpunktkategorie		
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c		
EORTC QLQ-C30		
N	160	130
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,7 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,7 (6,0)	6,9 (5,6)
EORTC QLQ-LC13		
N	158	124
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	4,9 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,8 (6,0)	7,0 (5,5)
Nebenwirkungen		
N	169	151
Median [Min; Max]	5,72 [0,6; 23,7]	3,32 [0,2; 22,8]
Mittelwert (SD)	8,26 (6,1)	4,72 (4,0)
PRO-CTCAE ^e		
N	148	113
Median [Min; Max]	5,4 [0,7; 20,7]	5,2 [0,7; 23,5]
Mittelwert (SD)	7,9 (6,0)	7,0 (5,6)
<p>a. Angaben des pU beziehen sich auf Wochen, dargestellt sind eigene Berechnungen in Monate</p> <p>b. Die Beobachtungsdauer 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>c. 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; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy-General General Population 5; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer beträgt im Docetaxel-Arm der Studie CodeBreak 200 ca. 61 % der medianen Behandlungsdauer im Sotorasib-Arm und ist damit deutlich verkürzt.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Sotorasib-Arm 17,7 Monate und im Docetaxel-Arm 16,3 Monate. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das

Behandlungsende gekoppelt ist (siehe Tabelle 4), sind die Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben deutlich verkürzt. Für den Morbiditätsendpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist ähnlich wie für das Gesamtüberleben eine zusätzliche Erhebung 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten geplant. Da die Studie noch laufend ist, wurde dieser Erhebungszeitpunkt zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch nicht erreicht. Somit ist die mediane Beobachtungsdauer für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mit 6,2 Monaten im Sotorasib-Arm vs. 5,7 Monate im Docetaxel-Arm gegenüber der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben ebenfalls deutlich verkürzt.

Folgetherapien

Tabelle 7 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 7: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Sotorasib N = 171 ^b	Docetaxel N = 174 ^b
CodeBreak 200		
Gesamt (einschließlich Cross-over auf Sotorasib)	62 (36,3)	73 (42,0)
Chemotherapie	36 (21,1)	21 (12,1)
KRAS G12C-Inhibitor	6 (3,5)	59 (33,9)
Immuntherapie	16 (9,4)	10 (5,7)
Checkpoint-Inhibitor	14 (8,2)	10 (5,7)
andere	25 (14,6)	18 (10,3)
a. basierend auf allen Einträgen im eCRF-Formular für die antineoplastische Folgetherapie und 46 Patienten, die gemäß Protokoll von Docetaxel auf Sotorasib umgestellt wurden, kategorisiert unter "KRAS G12C-Inhibitor" b. Patientinnen und Patienten wurden möglicherweise unter mehreren Kategorien gezählt eCRF: elektronischer Case Report Form; k. A.: keine Angabe; KRAS G12C: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß Studienprotokoll war die Wahl der antineoplastischen Folgetherapien nicht eingeschränkt. In der Studie CodeBreak 200 erhielten 36,3 % der Patientinnen und Patienten im Sotorasib-Arm und 42,0 % der Patientinnen und Patienten im Docetaxel-Arm mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie. Im Sotorasib-Arm wurde am häufigsten eine Chemotherapie eingesetzt (21,1 %), gefolgt von einer Immuntherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (8,2 %). Im Docetaxel-Arm erfolgte die antineoplastische Folgetherapie am häufigsten mit einem KRAS G12C-Inhibitor (33,9 %), gefolgt von einer Chemotherapie, die in

12,1 % der Fälle eingesetzt wurde. Gemäß Leitlinien wird bei Versagen mindestens einer systemischen Therapie ein Wechsel auf eine Therapie mit Sotorasib empfohlen [9-11]. Für die weitere Behandlung der Patienten liegen in der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ sowie in der Onkopedia-Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC)“ keine Empfehlungen vor [9,10]. Gemäß NCCN-Leitlinie wird bei einer Krankheitsprogression nach einer Therapie mit Sotorasib je nach patientenindividueller Situation der Wechsel auf Chemotherapien, zielgerichtete Therapien oder Best supportive Care empfohlen [11]. Für die Studie CodeBreak 200 liegen keine Angaben dazu vor, welche konkreten Wirkstoffe bei einer Krankheitsprogression im Rahmen einer Folgetherapie eingesetzt wurden, die eingesetzten Wirkstoffklassen entsprechen jedoch den Empfehlungen der NCCN-Leitlinie.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 8 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CodeBreak 200	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CodeBreak 200 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU entsprechen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie CodeBreak 200 den Charakteristika der in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Darüber hinaus sei die Zweitlinienbehandlung dieser Patientinnen und Patienten entsprechend den internationalen und auch in Deutschland gültigen Leitlinien zu NSCLC erfolgt. Die Ergebnisse der Studie CodeBreak 200 ließen sich daher laut pU auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3 Studienergebnisse

2.3.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Studie CodeBreak 200 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30(EORTC QLQ -C30)
 - Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-Lung Cancer Module 13(LC13)
 - stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)
 - Gesundheitszustand (PGI-C)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
 - Belastung durch Therapie, gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form (FACT-G) General Population 5 (GP5)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen der Leber (Standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [Standardised MedDRA-Query, SMQ], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie CodeBreak 200 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte															
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-b)	Gesundheitszustand (PGI-C)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Belastung durch Therapie (FACT-G GP5)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs ^a)	Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}	
CodeBreak 200	j	n ^c	n ^c	n ^c	n ^c	n ^c	j	n ^c	n ^c	j	j	j	j	j	j	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 24.0 oder spätere Versionen): Stomatitis (PT, UE), Brustschmerz (PT, UE), Peripheres Ödem (PT, UE), Fieber (PT, UE), Periphere Neuropathie (PT, UE), Alopezie (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schweres UE), Fatigue (PT, schweres UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den folgenden Abschnitt des vorliegenden Addendums</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form General Population 5; j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-LC13: Quality-of-life Questionnaire-Core 13; QLQ-C30: Quality-of-life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																

Anmerkungen zu Endpunkten

Gesamtüberleben

Zur Untersuchung des möglichen Einflusses des Treatment Switching (von Docetaxel auf Sotorasib) stellt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben Sensitivitätsanalysen nach den Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPFST), Inverse Probability Censoring Weights (IPCW) und Two-Stage als Sensitivitätsanalysen dar. Die präsentierten

Sensitivitätsanalysen sind für das vorliegende Addendum nicht relevant, da diese Analysen auf nicht überprüfbar Annahmen basieren und zudem nicht ausreichende Informationen zur konkreten Umsetzung dieser Methoden vorliegen [12].

PGI-C und PGI-S

In der Studie CodeBreak 200 wurde die Veränderung des körperlichen Zustands zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn der jeweiligen Symptome Husten, Schmerzen in der Brust sowie Kurzatmigkeit mittels des Fragebogens PGI-C jeweils als einzelne Items erfasst. Zusätzlich wurde mittels des Fragebogens Patient Global Impression of Severity (PGI-S) erhoben, wie die befragten Patientinnen und Patienten den Schweregrad der Symptome Husten, Schmerzen in der Brust sowie Kurzatmigkeit in der vergangenen Woche einschätzten. Gemäß Studienplanung wurden die Ergebnisse des Fragebogens PGI-S lediglich deskriptiv ausgewertet, auch in Modul 4 A legt der pU keine Auswertungen zum PGI-S vor. Für den Endpunkt PGI-C liegen die gemäß Studienplanung prädefinierten Effektschätzungen vor, jedoch liegt der differenzielle Anteil an in die Auswertung von PGI-C eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Daher sind diese Auswertungen für das vorliegende Addendum nicht geeignet.

Belastung durch Therapie (FACT-G GP5)

Die Erfassung der Belastung durch die Therapie, erhoben durch das einzelne Item GP5 („I am bothered by side effects of treatment“) aus dem Fragebogen FACT-G , wird als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Jedoch beträgt bei diesem Endpunkt der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Daher sind diese Auswertungen für das vorliegende Addendum nicht geeignet.

Progression der Zentrales Nervensystem(ZNS)-Metastasen

Metastasen im ZNS haben eine besondere Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Endpunkt Progression im ZNS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS (Bewertung des Endpunktes nur für die Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss bereits eine ZNS-Erkrankung aufwiesen). Der Endpunkt Progression der ZNS-Metastasen wurde mittels kontrastverstärktem Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. kontrastverstärktem Computertomografie(CT)-Scan erhoben. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Komitee anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1). Die Beurteilung beruht damit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Damit ist der Endpunkt für das vorliegende Addendum nicht unmittelbar patientenrelevant und wird nicht dargestellt. Zudem gingen nur Patientinnen und Patienten in die Analyse ein, die bei Studieneinschluss bereits eine ZNS-

Erkrankung aufwiesen. Patientinnen und Patienten ohne vorherige ZNS-Erkrankung bzw. mit erstmaligem Auftreten von ZNS-Metastasen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Weitere patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, BPI-SF)

Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und BPI-SF sind patientenrelevant, jedoch beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen für alle aufgeführten Endpunkte jeweils > 15 Prozentpunkte. Daher sind diese Auswertungen für das vorliegende Addendum jeweils nicht geeignet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden in Modul 4 A, anders als bei anderen Endpunkten zu Nebenwirkungen, Auswertungen dargestellt, die Ereignisse enthalten, die vom pU als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden. Dies ist nicht sachgerecht. Aus den Angaben zu den eingehenden Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) geht jedoch hervor, dass im Sotorasib-Arm bei 6 von 28 und im Docetaxel-Arm bei 2 von 24 Patientinnen und Patienten ein Abbruch aufgrund eines Progressionsereignisses vorlag (siehe Tabelle 16). Für das vorliegende Addendum bleibt dies ohne Konsequenz.

Patient-reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

In der Studie CodeBreak 200 wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [13]. Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie CodeBreak 200 aus dem PRO-CTCAE folgende symptomatische UEs erhoben:

- rissige Mundwinkel
- juckende Haut
- Wunden oder offenen Stellen in Mund oder Hals
- Taubheitsgefühle und Kribbeln in Händen und Füßen
- Schmerz

- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen

Unklar ist, ob auch die folgenden Ereignisse in die Erhebung eingehen; diese sind gemäß Studienprotokoll zwar prädefiniert, in Modul 4 A werden sie vom pU bei der Beschreibung der Operationalisierung jedoch nicht angegeben:

- Verlust von Finger- oder Fußnägeln
- Furchen oder Unebenheiten der Finger- oder Fußnägel
- Veränderungen der Farbe von Finger- oder Fußnägeln

Aus den vorliegenden Dokumenten geht nicht hervor, auf welcher Basis die Auswahl der Ereignisse aus dem PRO-CTCAE-System getroffen wurde. Genauere Angaben zu seinem Vorgehen – beispielsweise zur Recherche – macht der pU nicht. Anhand seiner Angaben kann somit nicht nachvollzogen werden, ob er die in A20-87 [13] beschriebenen Ansätze für eine Auswahl der Items nach Tolstrup [14] oder Taarnhøj [15] umgesetzt hat. Es lässt sich auch nicht erkennen, ob die Nebenwirkungen von Sotorasib und Docetaxel hinreichend abgebildet sind. Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des intransparenten Auswahlprozesses und der nicht nachvollziehbaren Auswahl der Items zur Abbildung der symptomatischen UEs von Sotorasib nicht dargestellt.

Unabhängig von der Operationalisierung des PRO-CTCAE beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertungen eingegangenen Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Die Auswertungen zum PRO-CTCAE sind unabhängig von der Eignung der Operationalisierung für das vorliegende Addendum nicht geeignet.

2.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Belastung durch Therapie (FACT-G GP5)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs ^a)	Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, b}
CodeBreak 200	N	H ^{c, d}	_e	_e	_e	_e	_e	H ^{f, g, h}	_e	_e	H ^{g, i}	H ^{g, i}	H ^{i, j}	H ^{g, i}	H ^{g, i}	H ^{g, h, i}
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA-Version 24.0 oderspätere Versionen): Stomatitis (PT, UE), Brustschmerz (PT, UE), Peripheres Ödem (PT, UE), Fieber (PT, UE), Periphere Neuropathie (PT, UE), Alopezie (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schweres UE), Fatigue (PT, schweres UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf vom Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm wechseln (26,4 %); keine Angabe zu den Zeitpunkten des Wechsels</p> <p>d. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten die zu Baseline zensiert wurden</p> <p>e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>f. großer Unterschied bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (93,6 % Sotorasib-Arm vs. 79,3 % Docetaxel-Arm)</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, im Fall von spezifischen UEs bei nicht schweren und nicht schwerwiegenden UEs</p> <p>i. großer Unterschied bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, aufgrund von nicht erhaltener randomisierter Studienmedikation (98,8 % Sotorasib-Arm vs. 86,8 % Docetaxel-Arm)</p> <p>j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form General Population 5; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-LC13: Quality-of-life Questionnaire-Core 13; QLQ-C30: Quality-of-life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																

In Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch bewertet. Für das Gesamtüberleben liegt die Begründung im hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf vom Docetaxel-Arm in den Sotorasib-Arm wechseln (26,4 %), wobei

keine Angabe zu den Zeitpunkten des Wechsels vorliegen. Zudem ist unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die zu Studienbeginn zensiert wurden. Wenn Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn zensiert wurden, gingen durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse ein und sie wurden damit nicht berücksichtigt. Das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) begründet sich zum einen im großen Unterschied bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (93,6 % Sotorasib-Arm vs. 79,3 % Docetaxel-Arm), und zum anderen in der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs als hoch bewertet. Als spezifische UEs werden Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs), interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs), Stomatitis (PT, UE), Brustschmerz (PT, UE), Peripheres Ödem (PT, UE), Fieber (PT, UE), Periphere Neuropathie (PT, UE), Alopezie (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Diarrhö (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]), Fatigue (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) dargestellt. Für die spezifischen UEs gibt der pU keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials an, auch hier wird der Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. In den jeweiligen Behandlungsarmen haben unterschiedlich viele Patientinnen und Patienten die randomisiert zugeteilte Behandlung erhalten (98,8 % Sotorasib-Arm vs. 86,8 % Docetaxel-Arm). Daraus resultiert ein großer Unterschied (12 Prozentpunkte) bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patient, die in die Analysen der Endpunkte zu Nebenwirkungen eingegangen sind. Zusätzlich liegen bei SUEs und schweren UEs einschließlich entsprechender spezifischer UEs unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Bei Abbruch wegen UEs trägt die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch zusätzlich zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts bei. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung geht auch für nicht schweren und nicht schwerwiegenden spezifischen UEs in die Begründung für das hohe Verzerrungspotenzial mit ein.

2.3.3 Ergebnisse

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Sotorasib mit Docetaxel bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sotorasib		Docetaxel		Sotorasib vs. Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CodeBreak 200					
Mortalität					
Gesamtüberleben	171	10,64 [8,94; 13,96] 109 (63,7)	174	11,30 [9,00; 14,85] 94 (54,0)	1,010 [0,77; 1,33]; 0,94 ^a
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	keine geeigneten Daten ^b				
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	keine geeigneten Daten ^b				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)	keine geeigneten Daten ^b				
Belastung durch Therapie (FACT-G GP5)	keine geeigneten Daten ^b				
Gesundheitszustand (PGI-C)	keine geeigneten Daten ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	160	5,2 [3,6; 10,4] 83 (51,9)	138	1,6 [1,0; 3,3] 83 (60,1)	0,55 [0,40; 0,76]; <0,001 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^b				
Nebenwirkungen					
UEs ^d (ergänzend dargestellt)	169	0,72 [0,49; 0,82] 165 (97,6)	151	0,16 [0,13; 0,20] 148 (98,0)	–
SUEs ^d	169	9,86 [7,29; 15,34] 82 (48,5)	151	7,10 [3,68; n. e.] 66 (43,7)	0,73 [0,52; 1,01]; 0,061 ^e
schwere UEs ^{f, d}	169	3,35 (2,53; 4,73) 114 (67,5)	151	2,96 [1,38; 4,14] 90 (59,6)	0,80 [0,61; 1,06]; 0,13 ^e
Abbruch wegen UEs	169	n. e. 28 (16,6)	151	n. e. [13,40; n. b.] 24 (15,9)	0,79 [0,45; 1,39]; 0,40 ^e
Erkrankungen der Leber (SMQ ^g , schwere UEs ^f)	169	n.e. 33 (19,5)	151	n.e. 2 (1,3)	13,92 [3,3; 58,76]; < 0,001 ^e

Tabelle 11: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sotorasib		Docetaxel		Sotorasib vs. Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
interstitielle Lungenerkrankung (SMQ ^g , schwere UEs ^f)	169	n.e. 2 (1,2)	151	n.e. 4 (2,6)	0,31 [0,06; 1,55]; 0,17 ^e
Stomatitis (PT, UE)	169	n. e. 3 (1,8)	151	n. e. 19 (12,6)	0,13 [0,04; 0,41]; < 0,001 ^e
Brustschmerz (PT, UE)	169	n. e. 15 (8,9)	151	n. e. 2 (1,3)	4,3 [0,91; 20,30]; 0,038 ^{e, h}
peripheres Ödem (PT, UE)	169	n. e. 5 (3,0)	151	n. e. [16,53; n. e.] 19 (12,6)	0,14 [0,05; 0,40]; < 0,001 ^e
Fieber (PT, UE)	169	n. e. 11 (6,5)	151	n. e. 20 (13,2)	0,32 [0,15; 0,67]; 0,002 ^e
periphere Neuropathie (PT, UE)	169	n. e. 1 (0,6)	151	n. e. 16 (10,6)	0,03 [0; 0,29]; < 0,001 ^e
Alopezie (PT, UE)	169	n. e. 3 (1,8)	151	n. e. 35 (23,2)	0,06 [0,02; 0,21]; < 0,001 ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^f)	169	n. e. 10 (5,9)	151	n. e. 27 (17,9)	0,25 [0,13; 0,50]; < 0,001 ^e
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	169	n. e. 10 (5,9)	151	18,37 [18,37; n. e.] 27 (17,9)	0,20 [0,10; 0,40]; < 0,001 ^e
Diarrhö (PT, schweres UE ^f)	169	n. e. 23 (13,6)	151	4 (2,6)	4,75 [1,65; 13,69]; 0,002 ^e
Fatigue (PT, schweres UE ^f)	169	n. e. 4 (2,4)	151	9 (6,0)	0,31 [0,10; 1,05]; 0,043 ^e

Tabelle 11: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sotorasib		Docetaxel		Sotorasib vs. Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt und KI aus stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien bei fortgeschrittener Erkrankung (1 vs. 2 vs. > 2), Ethnizität (asiatisch vs. nicht-asiatisch) und Vorgeschichte einer ZNS-Beteiligung (ja vs. nein).</p> <p>b. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (> 15 %) bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>c. Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (ohne Tod)</p> <p>d. ohne Ereignisse, die vom pU als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (jegliche PTs, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten)</p> <p>e. Effekt und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. SMQ broad scope</p> <p>h. Diskrepanz zwischen p-Wert und KI aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer; Quality-of-life Questionnaire Core 30; Quality-of-life Questionnaire Core 13: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FACT-G GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form General Population 5; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; ZNS: zentrales Nervensystem</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g), Belastung durch Therapie (FACT-G GP5) und PGI-C

Für die Symptomatik erhoben anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Instruments EORTC QLQ-LC13 sowie für die Endpunkte stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g), Belastung durch Therapie (FACT-G GP5) und PGI-C der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Es ergeben sich jeweils keine Vor- oder Nachteile von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

EQ-5D VAS

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie CodeBreak 200 mit der EQ-5D VAS als Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (ohne Tod) erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1).

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und interstitielle Lungenerkrankung (schwere UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs sowie das spezifische UE interstitielle Lungenerkrankung (schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich jeweils keine Vor- oder Nachteile von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Erkrankungen der Leber (schwere UEs)

Das spezifische UE Erkrankungen der Leber (schwere UEs) wurde in der Studie CodeBreak 200 als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Weitere spezifische UEs

Stomatitis (PT, UE), Peripheres Ödem (UE), Periphere Neuropathie (UE), Alopezie (UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs) sowie Fatigue (UE)

Die spezifischen UEs Stomatitis (UE), Peripheres Ödem (UE), Periphere Neuropathie (UE), Alopezie (UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (UEs) sowie Fatigue (UE)

wurden in der Studie CodeBreak 200 als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses erhoben. Es zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Brustschmerz (PT, UE) sowie Diarrhö (UE)

Die spezifischen UEs Brustschmerz (UEs) sowie Diarrhö (UEs) wurden in der Studie CodeBreak 200 als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses erhoben. Es zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel.

Fieber (UE)

Das spezifische UE Fieber (UE) wurde in der Studie CodeBreak 200 als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib, für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 2.3.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs)

Das spezifische UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs) wurde in der Studie CodeBreak 200 als Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib gegenüber Docetaxel. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib, für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 2.3.4).

2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / > 65 Jahre)
- Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja / nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen zu den Subgruppen in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sotorasib		Docetaxel		Sotorasib vs. Docetaxel	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
CodeBreak 200						
Fieber (UE, PT)						
Alter						
< 65 Jahre	91	n. e. 1 (1,1)	85	n. e. [8,48; n. b.] 12 (14,1)	0,05 [0,01; 0,3]	< 0,001
≥ 65 Jahre	78	n. e. 10 (12,8)	66	n. e. 8 (12,1)	0,71 [0,28; 1,81]	0,49
Gesamt					Interaktion ^c :	0,021
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE^d)						
Alter						
< 65 Jahre	91	n. e. 8 (8,8)	85	n. e. 12 (14,1)	0,43 [0,19; 0,98]	0,061
≥ 65 Jahre	78	n. e. 2 (2,6)	66	18,4 [7,10; n. b.] 15 (22,7)	0,05 [0,01; 0,22]	< 0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,037
a. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppe, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovarianten						
b. Log-Rank-Test						
c. Interaktionsterm aus Cox-Proportional-Hazards-Modell						
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Fieber (UE)

Für das spezifische UE Fieber (UE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)

Für das spezifische UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotorasib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.4 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Sotorasib aus der Dossierbewertung A23-06 ändert sich nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotorasib (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-06_sotorasib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Amgen. Sotorasib (LUMYKRAS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 10.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/918/#dossier>.
3. Amgen. 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; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
4. Amgen. Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200) [online]. 2022 [Zugriff: 17.02.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303780>.
5. Amgen. 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]. [Zugriff: 17.02.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003582-18.
6. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10378): 733-746. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0).
7. Amgen. LUMYKRAS 120 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 12.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi. TAXOTERE 20mg/1 ml, TAXOTERE 80mg/4 ml, TAXOTERE 160mg/8 ml [online]. 2022 [Zugriff: 12.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 2.1; Leiline (Langversion) [online]. 2022 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-12.pdf.
10. Onkopedia. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.

11. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 3.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 19. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
15. Taarnhøj G, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CodeBreak 200

A.1 Mortalität

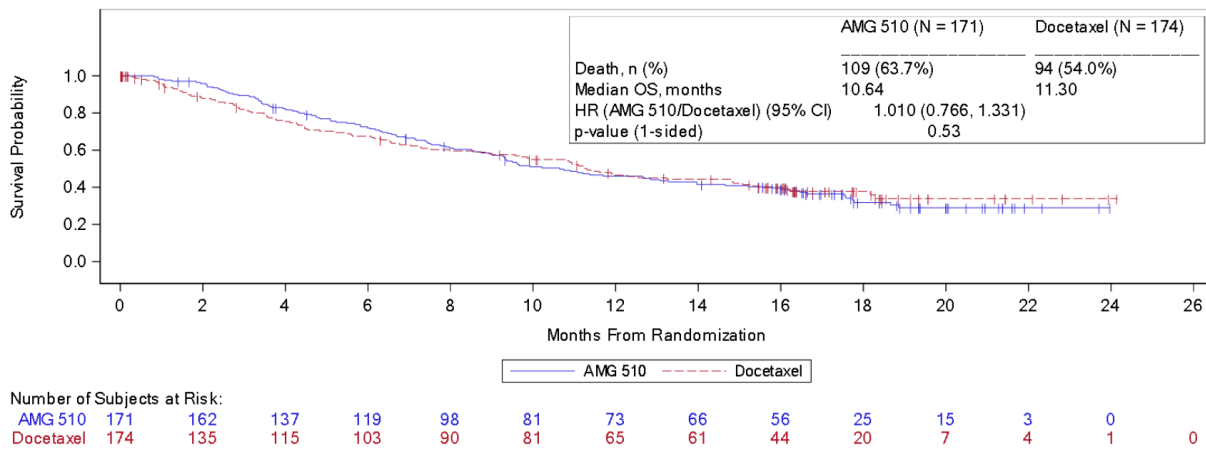


Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

A.2 Morbidität

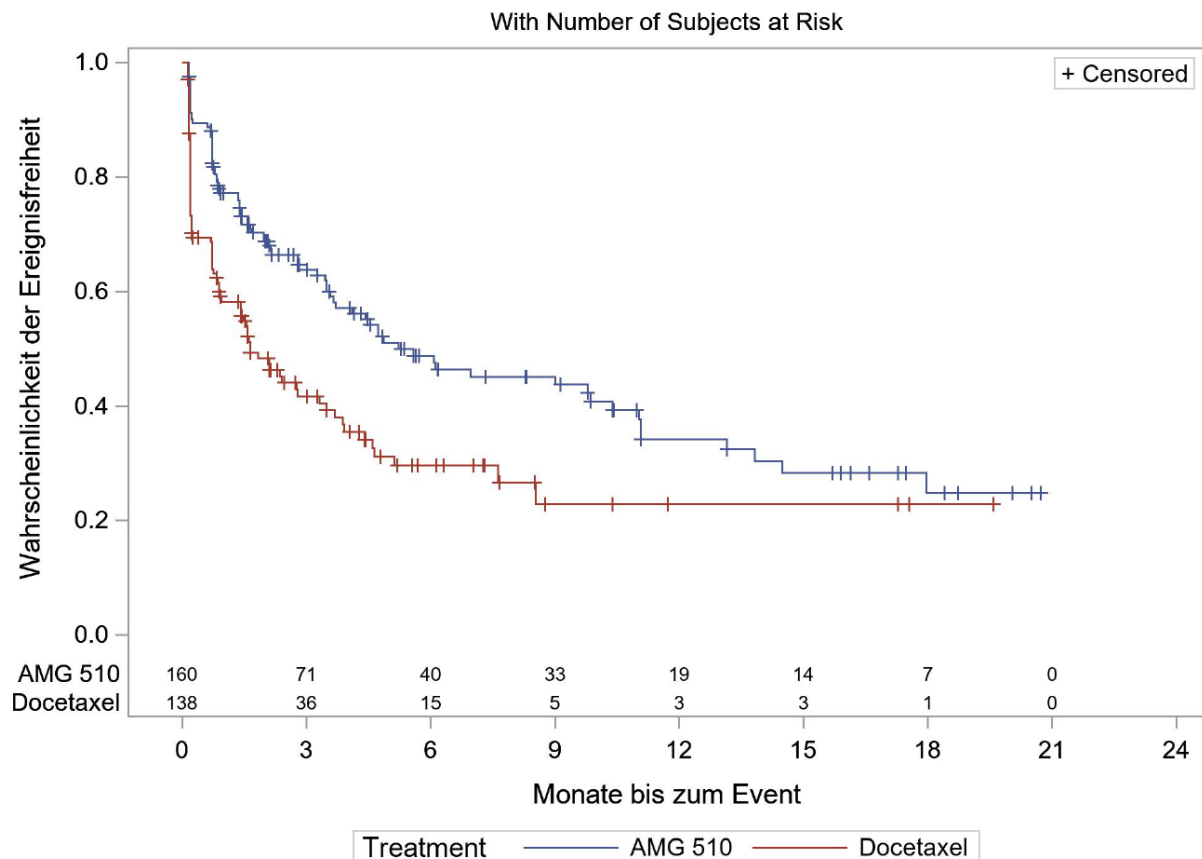


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte

A.3 Nebenwirkungen

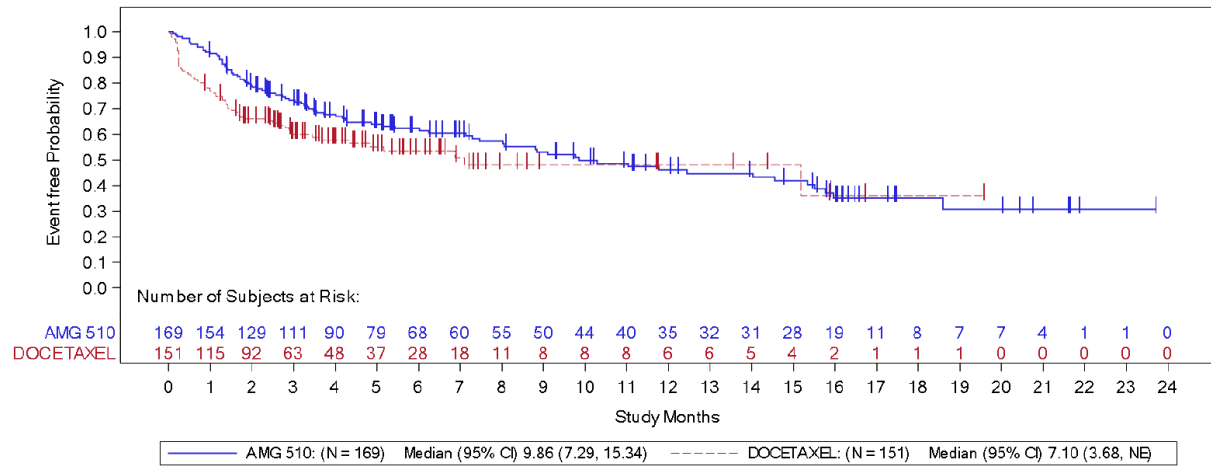


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse der Krankheitsprogression)

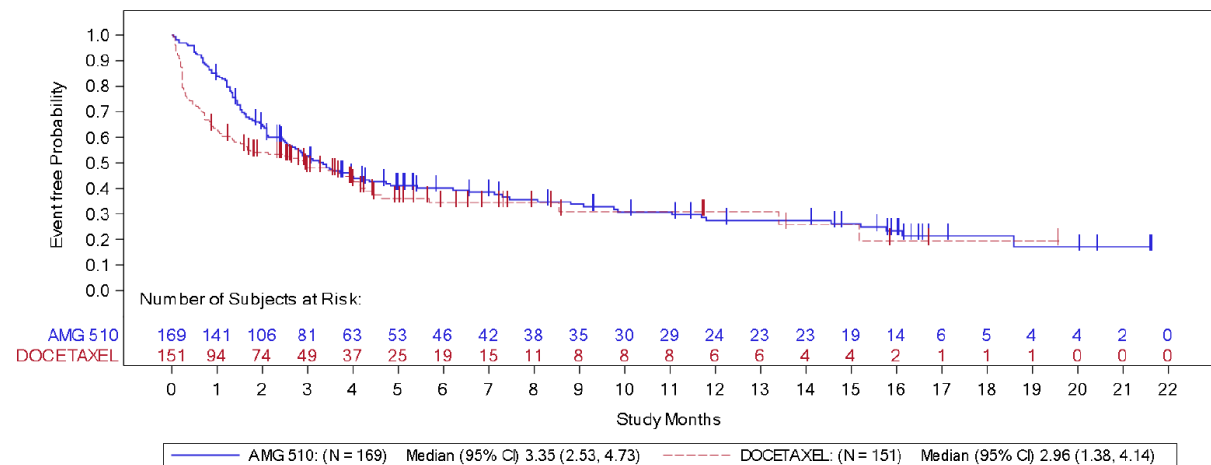


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (ohne Ereignisse der Krankheitsprogression)

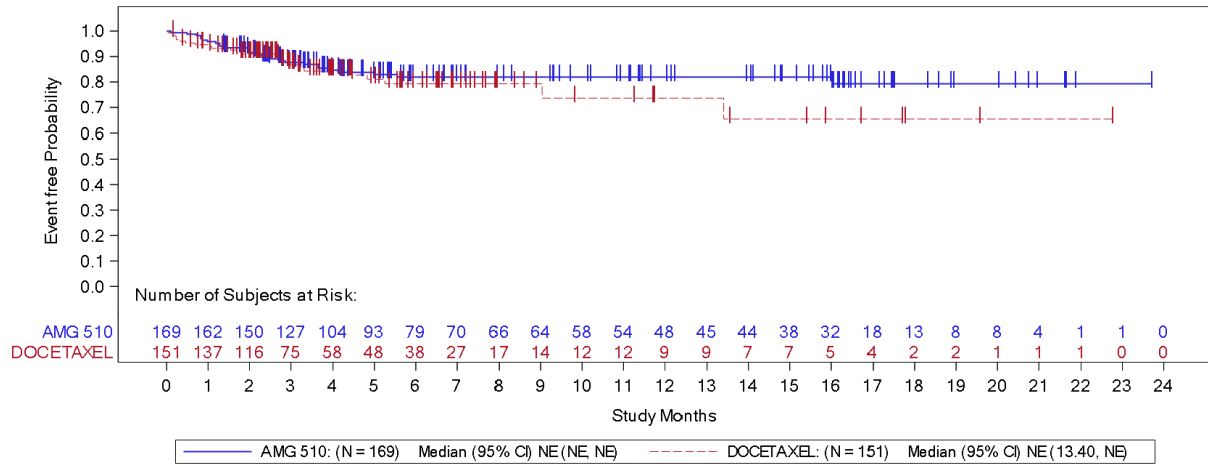


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

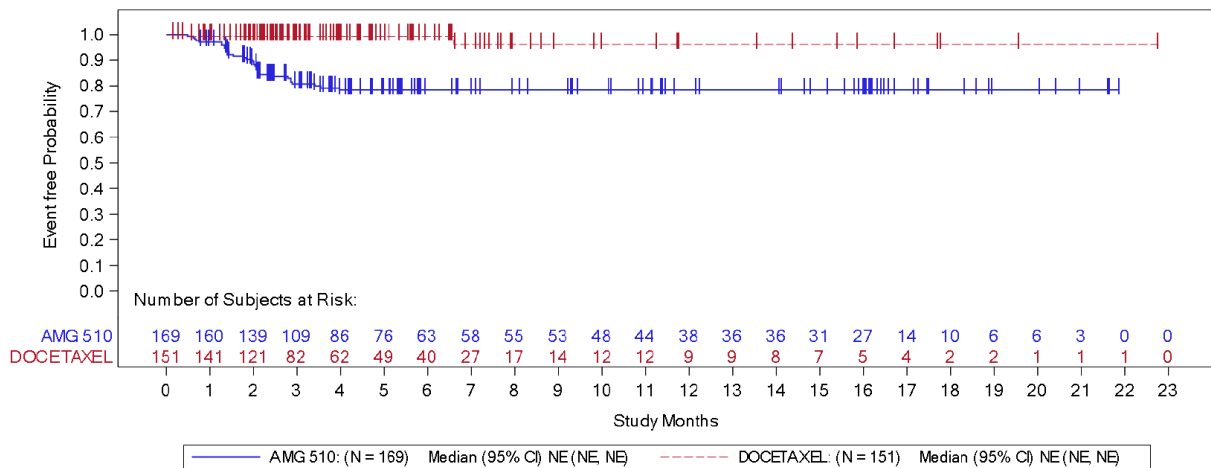


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Leber (SMQ, schwere UEs)

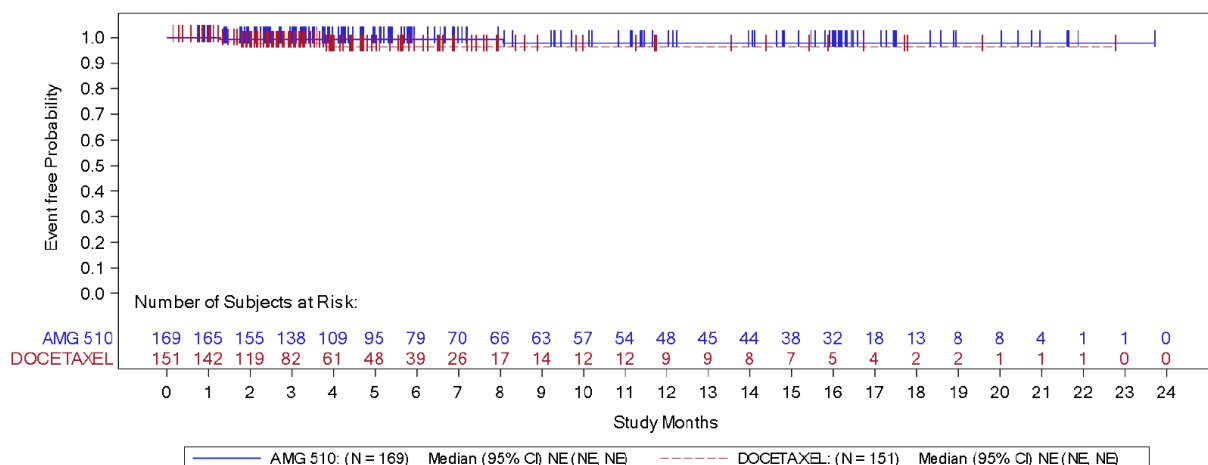


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven zu Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ, schwere UEs)

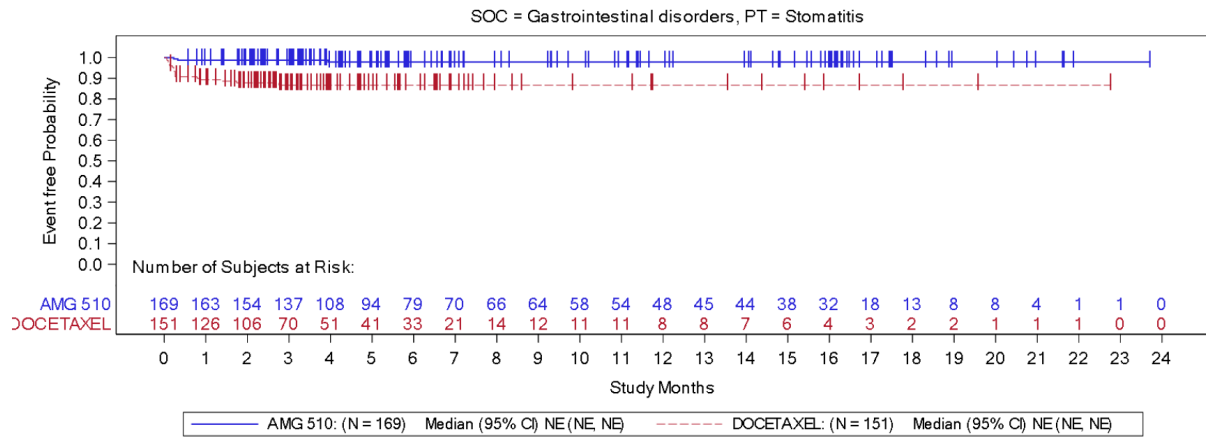


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven zu Stomatitis (PT, UE)

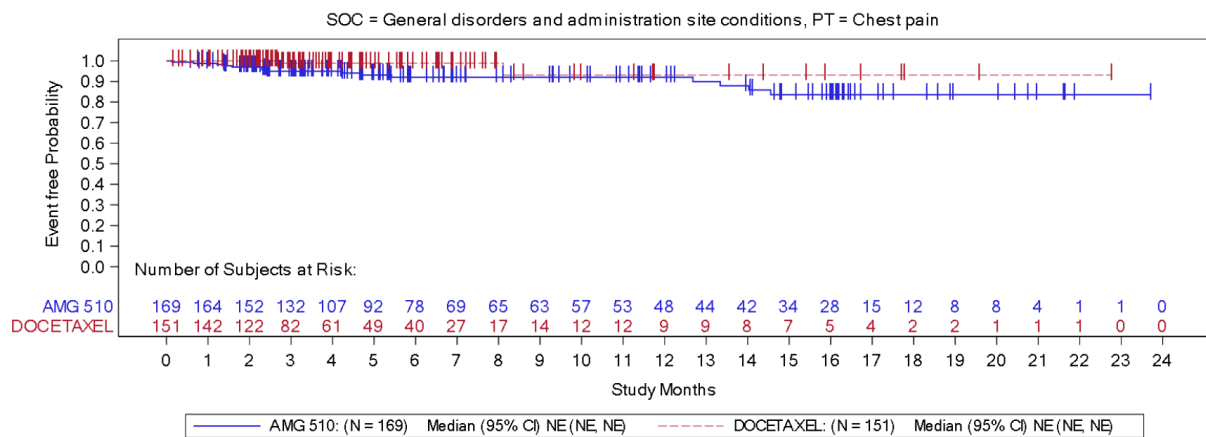


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven zu Brustschmerz (PT, UE)

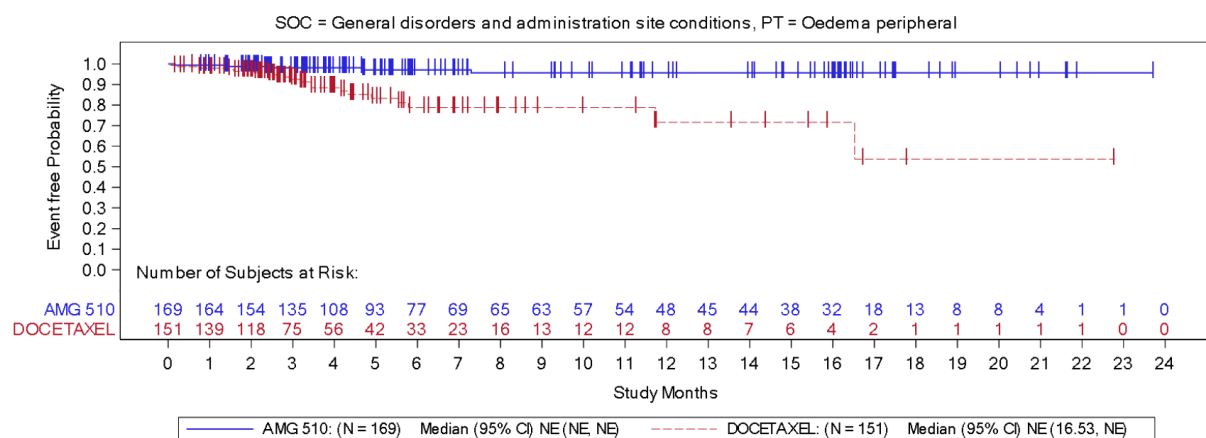


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven zu Peripheres Ödem (PT, UE)

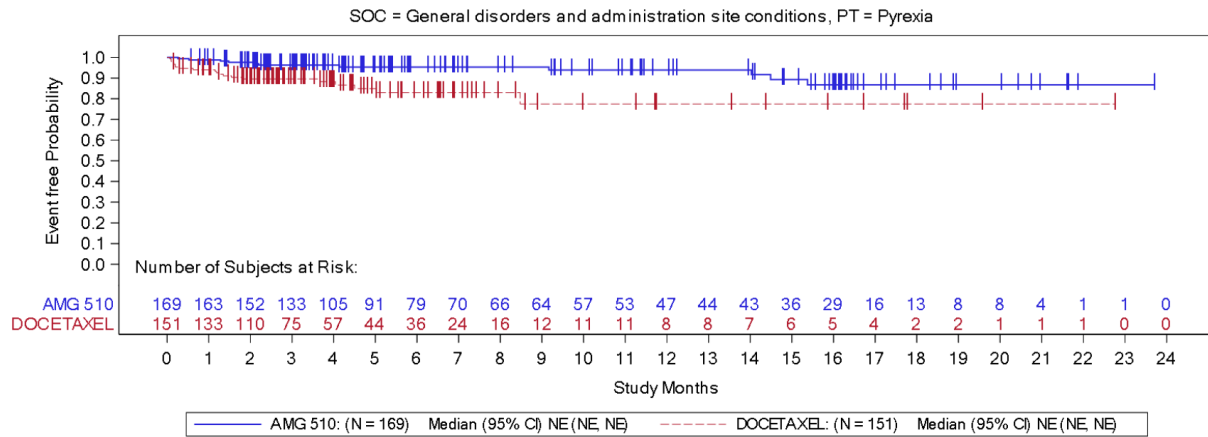


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE)

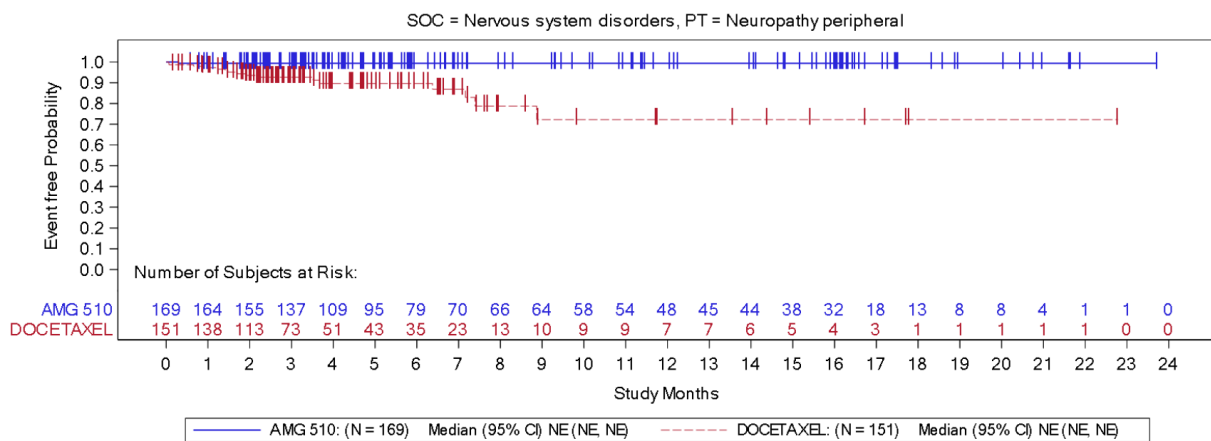


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven zu Periphere Neuropathie (PT, UE)

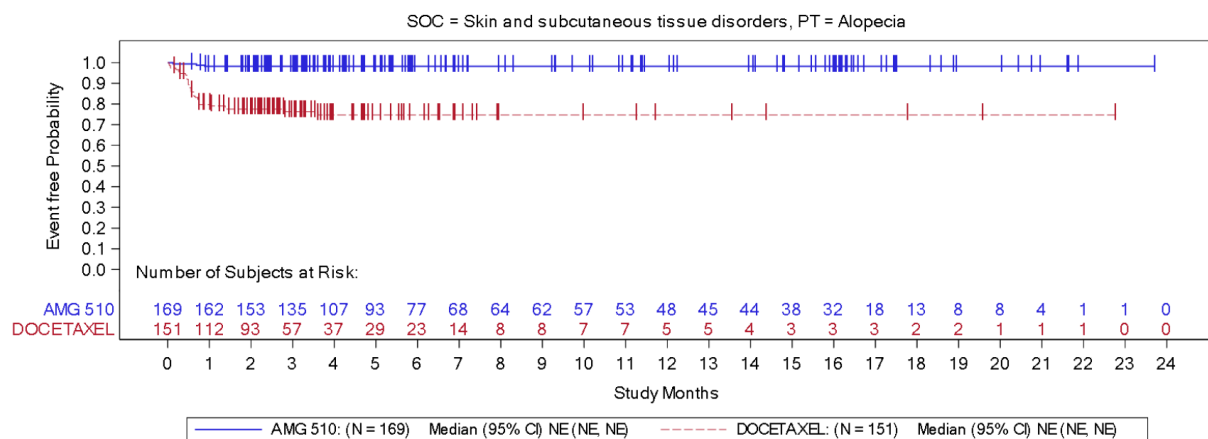


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven zu Alopezie (PT, UE)

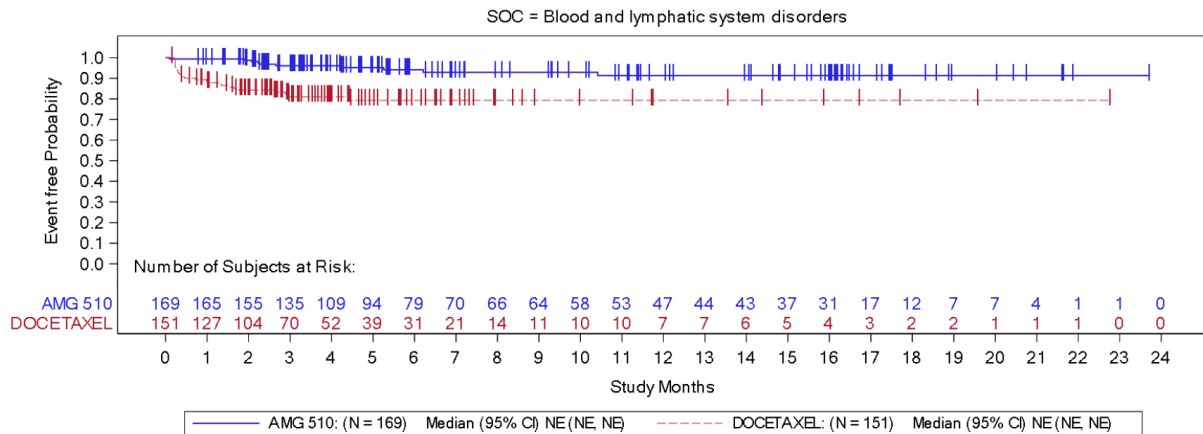


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, UE)

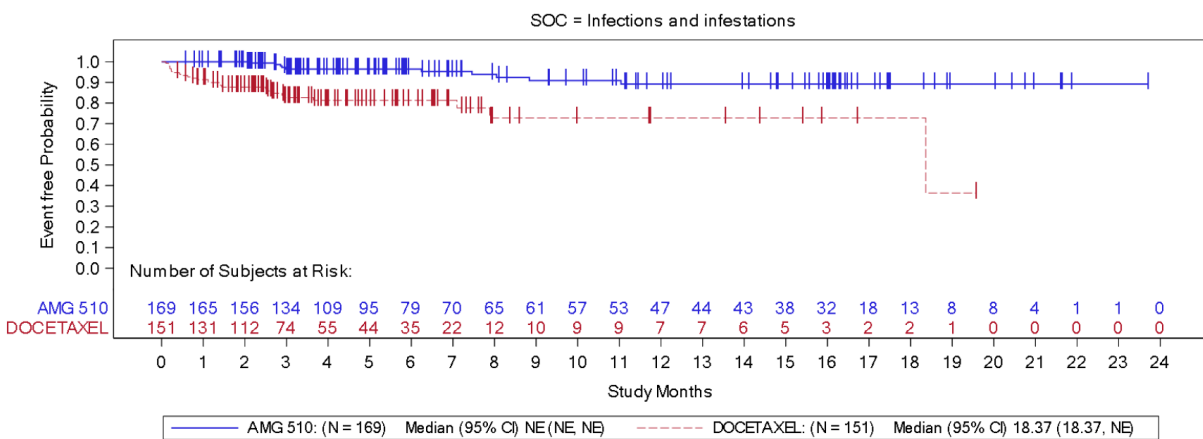


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

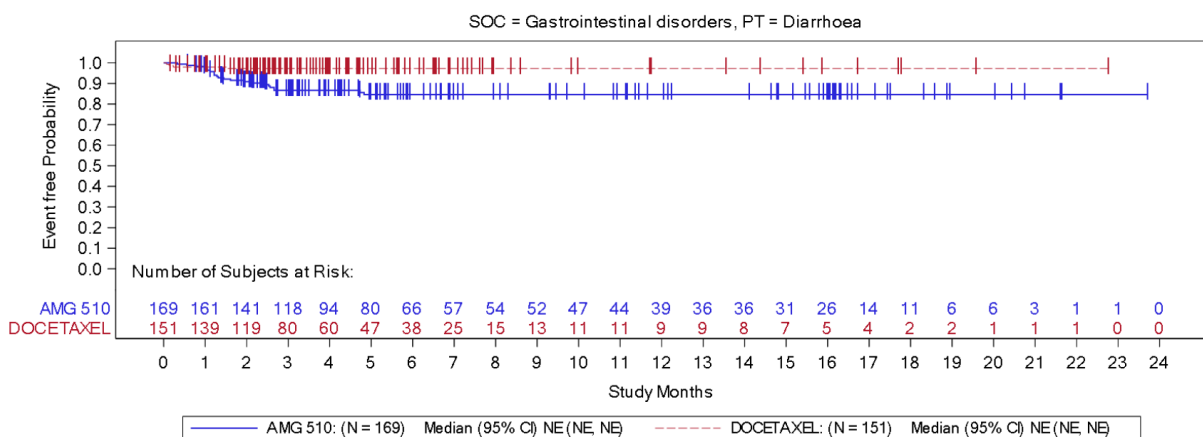


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, schweres UE)

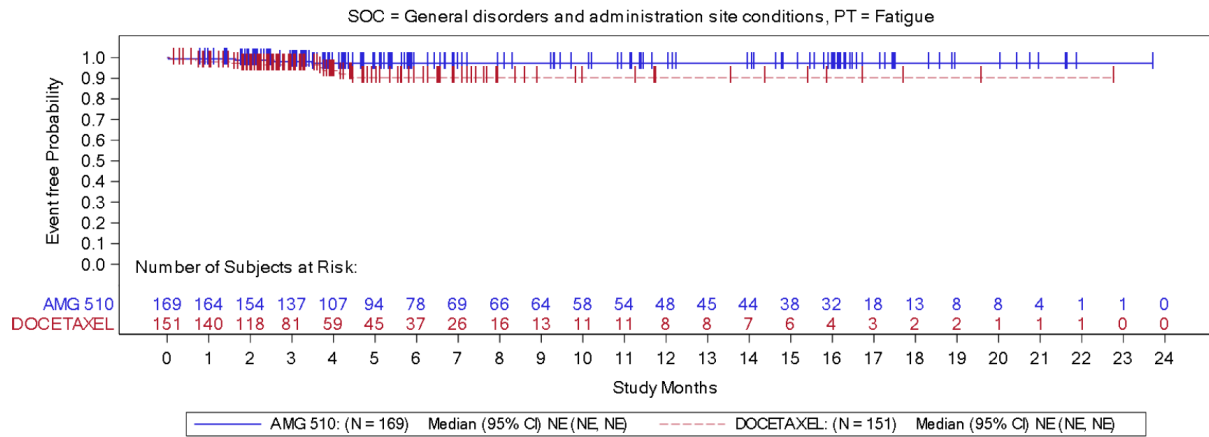


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurven zu Fatigue (PT, schweres UE)

A.4 Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen zu Subgruppen

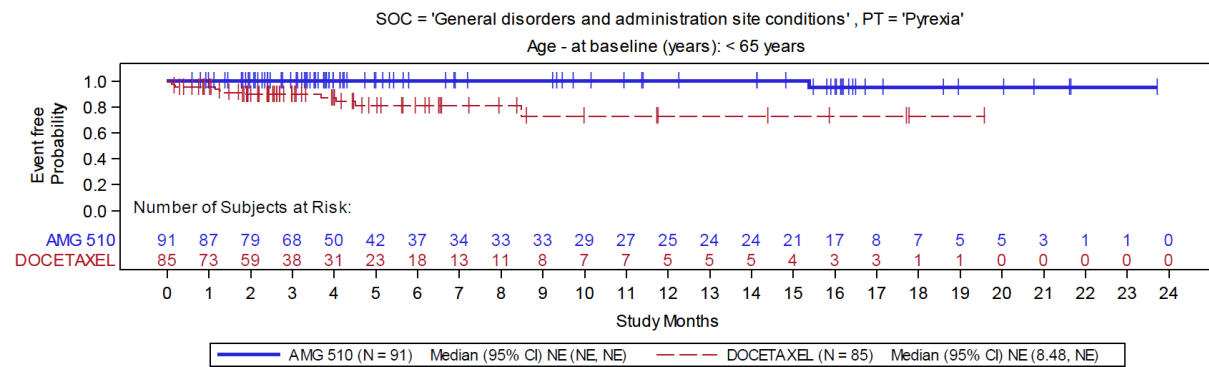


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE), Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

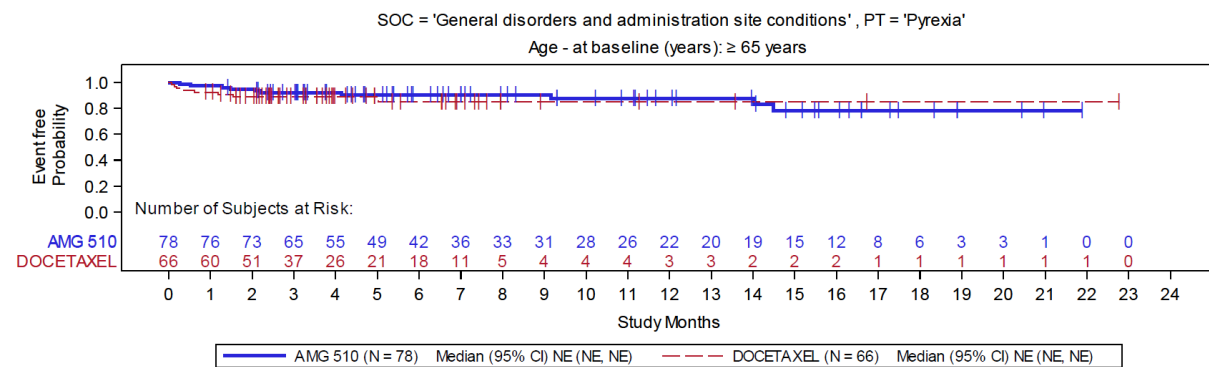


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE), Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

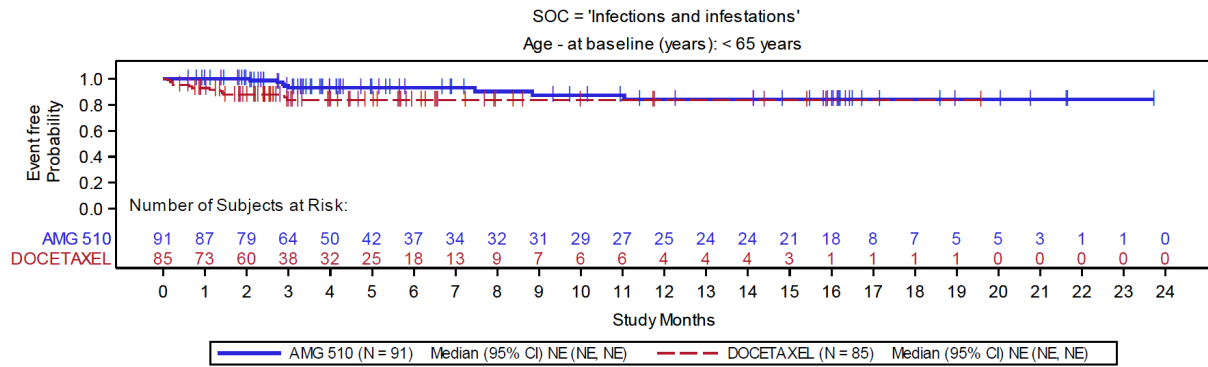


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Subgruppe Alter (< 65 Jahre)

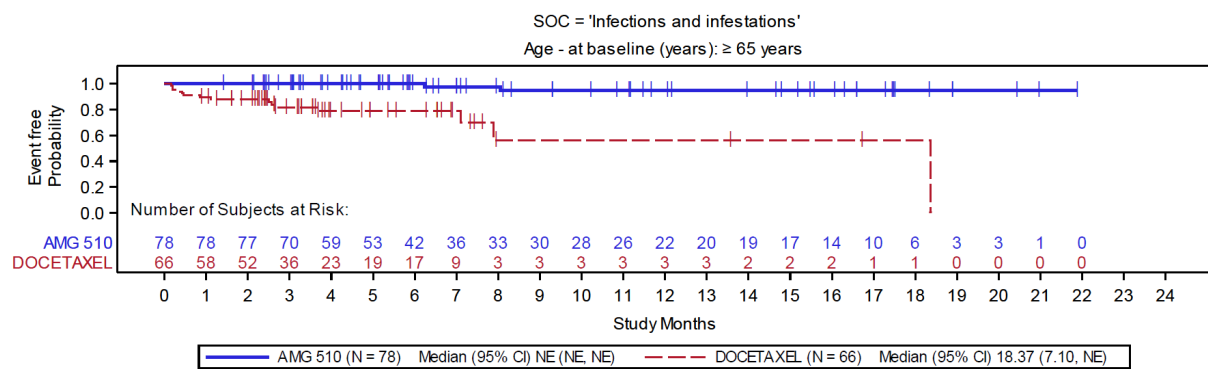


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
CodeBreak 200		
Gesamtrate UEs^c	165 (97,6)	148 (98,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (21,3)	49 (32,5)
Anämie	29 (17,2)	35 (23,2)
Neutropenie	3 (1,8)	15 (9,9)
Herzerkrankungen	13 (7,7)	8 (5,3)
Augenerkrankungen	12 (7,1)	11 (7,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88 (58,3)	118 (69,8)
Obstipation	22 (13,0)	29 (19,2)
Stomatitis	3 (1,8)	19 (12,6)
Diarrhoe	70 (41,4)	39 (25,8)
Uebelkeit	44 (26,0)	37 (24,5)
Erbrechen	22 (13,0)	15 (9,9)
Abdominalschmerz	20 (11,8)	9 (6,0)
Schmerzen Oberbauch	11 (6,5)	5 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (45,0)	98 (64,9)
Asthenie	17 (10,1)	21 (13,9)
Brustschmerz	15 (8,9)	2 (1,3)
Fatigue	27 (16,0)	45 (29,8)
Unwohlsein	4 (2,4)	10 (6,6)
Schleimhautentzündung	1 (0,6)	11 (7,3)
Peripheres Ödem	5 (3,0)	19 (12,6)
Fieber	11 (6,5)	20 (13,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	21 (12,4)	3 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (9,5)	9 (6,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (30,8)	58 (38,4)
Pneumonie	5 (3,0)	14 (9,3)
Untersuchungen	56 (33,1)	30 (19,9)
Erhöhte ALT	18 (10,7)	1 (0,7)
Erhöhte AST	18 (10,7)	1 (0,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (7,7)	3 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (43,8)	53 (35,1)
Appetit vermindert	39 (23,1)	29 (19,2)
Hypokalaemie	13 (7,7)	4 (2,6)

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	74 (43,8)	57 (37,7)
Myalgie	9 (5,3)	15 (9,9)
Arthralgie	26 (15,4)	21 (13,9)
Rueckenschmerzen	23 (13,6)	16 (10,6)
Schmerz in einer Extremität	12 (7,1)	8 (5,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	33 (19,5)	14 (9,3)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	18 (10,7)	6 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	47 (27,8)	57 (37,7)
Dysgeusie	4 (2,4)	14 (9,3)
Periphere Neuropathie	1 (0,6)	16 (10,6)
Kopfschmerzen	12 (7,1)	13 (8,6)
Schwindelgefuehl	10 (5,9)	7 (4,6)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (12,4)	14 (9,3)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	24 (14,2)	6 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (42,0)	65 (43,0)
Husten	22 (13,0)	25 (16,6)
Dyspnoe	32 (18,9)	27 (17,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	41 (24,3)	57 (37,7)
Alopezie	3 (1,8)	35 (23,2)
Pruritus	15 (8,9)	7 (4,6)
Gefaesserkrankungen	17 (10,1)	15 (9,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.		
b. gemäß SAP [3] MedDRA-Version 24.0 oder spätere Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen bzw. bei Übernahme aus Modul 4 A Anhang 4-G SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA Version 25.0 übernommen		
c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (jegliche PTs, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten)		
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
CodeBreak 200		
Gesamtrate SUE^c	82 (48,5)	66 (43,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,2)	12 (7,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (8,3)	9 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (6,5)	9 (6,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (6,5)	25 (16,6)
Pneumonie	1 (0,6)	10 (6,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	31 (18,3)	7 (4,6)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	18 (10,7)	5 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (6,5)	6 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (8,3)	19 (12,6)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. gemäß SAP [3] MedDRA-Version 24.0 oder spätere Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen bzw. bei Übernahme aus Modul 4 A Anhang 4-G SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA Version 25.0 übernommen</p> <p>c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (jegliche PTs, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten)</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
CodeBreak 200		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	114 (67,5)	90 (59,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (5,9)	27 (17,9)
Anaemie	8 (4,7)	10 (6,6)
Neutropenie	0 (0)	13 (8,6)
Febrile Neutropenie	0 (0)	8 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	35 (20,7)	11 (7,3)
Diarrhö	23 (13,6)	4 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (10,7)	22 (14,6)
Fatigue	4 (2,4)	9 (6,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (8,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (5,9)	27 (17,9)
Pneumonie	1 (0,6)	9 (6,0)
Untersuchungen	25 (14,8)	10 (6,6)
Alaninaminotransferase erhoeht	14 (8,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoeht	10 (5,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	15 (8,9)	6 (4,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (4,7)	9 (6,0)
Gutartige, böartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (17,8)	7 (4,6)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	17 (10,1)	5 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (7,7)	8 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (10,7)	22 (14,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. gemäß SAP [3] MedDRA-Version 24.0 oder spätere Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen bzw. bei Übernahme aus Modul 4 A Anhang 4-G SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA Version 25.0 übernommen c. Gesamtrate ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (jegliche PTs, welche die Begriffe Metastase / Metastasen, Tumorschmerz, NSCLC / nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom oder Adenokarzinom der Lunge enthalten)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel
 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
SOC^a		
PT^a		
CodeBreak 200		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^{b, c}	28 (16,6)	24 (15,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	4 (2,6)
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	1 (0,6)	0 (0)
Anämie	0 (0)	2 (1,3)
Febrile Neutropenie	0 (0)	2 (1,3)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Perikarditis	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	2 (1,2)	2 (1,3)
Diarrhö	1 (0,6)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,6)	0 (0)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,7)
Stomatitis	0 (0)	1 (0,7)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,2)	6 (4,0)
Asthenie	2 (1,2)	1 (0,7)
Fatigue	0 (0)	3 (2,0)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,7)
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung	0 (0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,4)	0 (0)
Arzneimittel induzierte Leberschädigung	2 (1,2)	0 (0)
Gallenblasenentzündung	1 (0,6)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,6)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,7)
Anaphylaktische Reaktion	0 (0)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,6)	3 (2,0)
Hepatitis nicht-A nicht-B	1 (0,6)	0 (0)
Clostridium difficile-Kolitis	0 (0)	1 (0,7)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,7)
Aspirationspneumonie	0 (0)	1 (0,7)
Untersuchungen	8 (4,7)	1 (0,7)
Erhöhte ALT	6 (3,6)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	4 (2,4)	0 (0)

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel
(mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
Erhöhte AST	2 (1,2)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (1,2)	0 (0)
AST	1 (0,6)	0 (0)
Erhöhte Transaminase	1 (0,6)	0 (0)
Erniedrigte Neutrophilenzahl	0 (0)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Muskelschwäche	0 (0)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (3,6)	2 (1,3)
NSCLC	5 (3,0)	2 (1,3)
Wirbelsäulenmetastasen	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,2)	3 (2,0)
Polyneuropathie	1 (0,6)	1 (0,7)
Querschnittslähmung	1 (0,6)	0 (0)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,7)
Transitorische ischämische Attacke	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,2)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,6)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,8)	5 (3,3)
Dyspnoe	1 (0,6)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,6)	0 (0)
Pneumothorax	1 (0,6)	0 (0)
Aspiration	0 (0)	1 (0,7)
Belastungsdyspnoe	0 (0)	1 (0,7)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,7)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,7)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (0,7)
Mukokutaner Ausschlag	0 (0)	1 (0,7)
<p>a. gemäß SAP [3] MedDRA-Version 24.0 oder spätere Version; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen bzw. bei Übernahme aus Modul 4 A Anhang 4-G SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA Version 25.0 übernommen</p> <p>b. Abbruch wegen UEs inklusive der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>c. UEs, die zum Abbruch von Sotorasib oder Docetaxel führten.</p>		

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotorasib vs. Docetaxel
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sotorasib N = 169	Docetaxel N = 151
SOC ^a		
PT ^a		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		