



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2023

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Sotorasib (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)

veröffentlicht am 1. Mai 2023

Vorgangsnummer 2023-02-01-D-913

IQWiG Berichte Nr. 1544

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Sotorasib (Lumykras®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Sotorasib wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Sotorasib ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC, Nachweis einer *KRAS^{G12C}*-Mutation und Progress nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab oder Atezolizumab oder Docetaxel + Nintedanib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper + platinhaltiger Chemotherapie	Patientenindividuelle Therapie: Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel + Ramucirimab, Docetaxel + Nintedanib, Vinorelbin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CodeBreak 200, eine randomisierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie mit 345 Pat zum Vergleich von Sotorasib versus Docetaxel
- Bei Pat. mit einer *KRAS^{G12C}*-Mutation führte Sotorasib gegenüber Docetaxel zur Erhöhung der Ansprechrate von 13,2 auf 28,1% und zur Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 4,47 auf 5,62 Monate, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- In den Analysen von Parametern des Patient-Reported-Outcome ergaben sich Hinweise auf Vorteile von Sotorasib bei Dyspnoe und Husten sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem die Erhöhung der Transaminasen. Eine initiale Diarrhoe kann mit üblichen Maßnahmen gut beherrscht werden. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 16,6% im Sotorasib- versus 15,9% im Docetaxel-Arm.
- Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Es fehlt die Auswertung zum Vergleich von Docetaxel versus Sotorasib. Die Begründung für die Ablehnung von Docetaxel als Kontrollarm ist medizinisch nicht schlüssig und entspricht nicht dem methodischen Vorgehen in vorherigen Verfahren. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung und ohne fachärztliche Expertise für das Lungenkarzinom erstellt.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Sotorasib den Grad XX (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Für Pat. mit metastasiertem NSCLC und Nachweis einer *KRAS^{G12C}*-Mutation besteht im Rezidiv bzw. bei Refraktärität nach systemischer Standardtherapie (Chemotherapie und Immuntherapie) ein bisher ungedeckter, medizinischer Bedarf. Sotorasib ist eine gegenüber Docetaxel hinsichtlich PFS und Lebensqualität bessere Option.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie.

3. Stand des Wissens

Für die große Mehrzahl von Pat. im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Pat. deutlich verbessert. Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [1-3].

Mutationen des *KRAS*-Protoonkogens kommen in vielen Tumorentitäten vor und stellen einen molekularen onkogenen Treiber dar, der bislang nicht mittels zielgerichteter Substanzen behandelt werden konnte.

Onkogene *KRAS*-Mutationen kommen beim NSCLC, speziell bei Adenokarzinomen, in ca. 30% der Fälle vor, abhängig auch von ethnischer Herkunft und Raucherstatus. In Asien ist die Häufigkeit mit ~11% im Vergleich zu westlichen Ländern mit 26% geringer, Raucher weisen dreimal häufiger onkogene Mutationen des *KRAS*-Gens auf. Die häufigste Variante beim NSCLC ist *KRAS*^{G12C}, sie macht etwa ein Drittel aller Mutationen aus. Bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge sind *KRAS*-Mutationen selten; ihre Häufigkeit wird mit 5% beziffert, wobei hier auch Mischtumore eingeschlossen sein können [4-6].

Sotorasib ist ein kleines Molekül. Es blockiert das mutierte *KRAS*^{G12C}-Protein irreversibel in seiner inaktiven, GDP-gebundenen Form. Damit hemmt es den Nukleotid-Austausch und damit die *KRAS*-induzierte Signaltransduktion. Sotorasib ist bei unterschiedlichen Malignomen mit *KRAS*^{G12C}-Mutation wirksam. Daten klinischer Studien zum Sotorasib beim NSCLC sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Sotorasib in der Therapie des *KRAS*^{G12C}mut NSCLC

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵
CodeBreak 100 [7, 8], Dossier	<i>KRAS</i> ^{G12C} -Mutation, nach Vortherapie	-	Sotorasib	174	41 ⁶	6,3	12,5
CodeBreak 200 [9], Dossier	<i>KRAS</i> ^{G12C} -Mutation, nach Vortherapie mit platinbasierter Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor	Docetaxel	Sotorasib	345	13,2 vs 28,1 p < 0,001	4,47 vs 5,62 0,663 p = 0,003	11,3 vs 10,6 0,94 n. s.

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrage, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;

Auf der Basis der Daten von CodeBreak 100 wurde Sotorasib im Mai 2021 von der FDA, im Januar 2022 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Sotorasib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard nach Vorbehandlung mit Immunchemotherapie oder molekular zielgerichteten Arzneimitteln ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und von Komorbiditäten. Die zugelassenen Therapien wurden vom G-BA aufgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Docetaxel entschieden.

Diese Festlegung ist klinisch nachvollziehbar und entspricht der aktuellen Versorgungssituation nach einer Chemotherapie und Immuntherapie (in Sequenz oder in Kombination). Bei KRAS mutierten Lungenkarzinomen sind Therapien mit EGFR TKI nicht sinnvoll, eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor nach einem vorherigen Immuncheckpoint-Inhibitor entspricht weder dem Zulassungsstatus noch der Datenlage und eine Therapie mit Pemetrexed ist bei einer Vortherapie mit Pemetrexed ebenfalls nicht sinnvoll. Darüber hinaus ist - trotz Zulassung von Vinorelbin – eine Zweitlinientherapie mit diesem Zytostatikum bei einer in Studien festgestellten Remissionsrate von 0% im Vergleich zu 8 bis 12% von Docetaxel nicht sinnvoll. Somit kommt in der Situation der CODEBREAK 200 Studie nur Docetaxel als ZVT in Betracht. Da dies eine internationale Studie ist und Docetaxel / Nintedanib oder Docetaxel / Ramucirumab nur geringe Vorteile gegenüber Docetaxel Monotherapie aufweisen, ist die Auswahl von Docetaxel Monotherapie ethisch und von Seiten der Datenlage akzeptabel.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von CodeBreak 200, einer internationalen, multizentrischen Phase-II-Studie bei Pat. mit Nachweis einer *KRAS*^{G12C}-Mutation, nach Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

Der Altersmedian in der Studie lag bei 63,5 Jahren. 41% der eingeschlossenen Pat. waren weiblich, 97% hatten ein nicht-plattenepitheliales Karzinom.

Primärer Datenschnitt war der 2. August 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war in den beiden Studienarmen gleich. Nach den Angaben im Dossier erfolgte bei 26,4% der Pat. ein Crossover mit Gabe von Sotorasib im Kontrollarm bei Progress. Die im Dossier aufgeführten Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Crossover (RPSTFM, IPCW, Two-Stage-Approach) zeigen keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von CodeBreak 200. Er wurde durch Sotorasib mit einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten HR von 0,663 erreicht (medianer PFS Unterschied: 1,15 Monate).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate (ORR) war einer der primären Endpunkte von Code Break 200. Sie lag bei 28,1% versus 13,2% im Docetaxel-Arm. 2% der Pat. erreichen unter Sotorasib eine komplette Remission.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, des Patient Global Impression of Change (PGI-C) und von EQ-5D erhoben. Hier ergaben sich Hinweise auf signifikante Vorteile von Sotorasib bei Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Obstipation, Inappetenz, Fatigue sowie bei der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den verschiedenen Funktionen.

Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Parameter Geschlecht, PD-L1 Proteinexpression, Knochenmetastasen und Ethnie scheinen diese signifikanten Unterschiede nicht aufzuheben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 33% der Pat. unter Sotorasib vs 40% unter Docetaxel auf. Die häufigsten, schweren unerwünschten Ereignisse waren Diarrhoe (12%) und Anstieg der Transaminasen (8 bzw. 5%). Häufigste, schwere unerwünschte Ereignisse unter Docetaxel waren Neutropenie (9%), Fatigue (6%) und febrile Neutropenie (5%).

16,6%% der Pat. im Sotorasib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, im Docetaxel-Arm waren es 15,9%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Es fehlt die Auswertung zum Vergleich von Docetaxel versus Sotorasib. Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich vor allem mit methodischen Fragestellungen, nicht mit der Bewertung der Daten von CodeBreak200. Der Bericht enthält die Forderung, dass die Auswahl von Docetaxel patientenindividuell begründet werden soll. Diese Forderung ist realitätsfern, aufgrund der korrekten Auswahl der ZVT unbegründet und unterscheidet sich von bisherigen Bewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung und ohne fachärztliche Expertise für das Lungenkarzinom erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das *KRAS*-mutierte NSCLC ist eine klinisch und molekular heterogene Krankheitsentität. *KRAS*-Mutationen werden bei bis zu 30% der Adenokarzinome, selten in Plattenepithelkarzinomen gefunden. In fortgeschrittenen Stadien sind *KRAS*-mutierte NSCLC mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In Subgruppen-Analysen randomisierter Studien führten Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit *KRAS*-Mutationen zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Chemotherapie. Die Überlebenszeiten nach Chemotherapie in der Zweitlinientherapie waren kurz.

KRAS^{G12C}-Mutationen machen etwa 50% der *KRAS*-Mutationen beim NSCLC aus. Sotorasib ist der erste zugelassene *KRAS*-Inhibitor. Die EMA-Zulassung basierte auf den Daten der einarmigen Phase-II-Studie CodeBreak 100. Da zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung durch den G-BA bereits die ersten Daten der randomisierten Studie CodeBreak 200 bekannt geworden waren, wurde eine kurzfristige Befristung des ersten Beschlusses zu Sotorasib festgelegt. Im Kontext dieser erneuten, frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Vergleich CodeBreak 200 vs CodeBreak 100

Die Ergebnisse von Sotorasib in CodeBreak 200 entsprechen in etwa den Ergebnissen von CodeBreak 100, liegen allerdings in den Kategorien Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreies Überleben und Ansprechraten jeweils etwas niedriger.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Pat. mit Progress oder Refraktärität nach einer Platin- und Immuncheckpointinhibitor-haltigen Erstlinientherapie ist Docetaxel eine angemessene Zweitlinientherapie. Andere zugelassene Therapieformen können eingesetzt werden, haben aber bisher insbesondere beim *KRAS* mutierten NSCLC keine überlegene Wirksamkeit gezeigt. Eine Retherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wird nicht empfohlen.

Endpunkte

Bei Pat. mit fortgeschrittenem / metastasiertem NSCLC ist das progressionsfreie Überleben mit Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome ein relevanter, patientenbezogener Endpunkt. Der Vorteil von Sotorasib zeigt sich auch in Parametern des Patient-Reported-Outcome und der Lebensqualität.

Nachhaltigkeit der Wirksamkeit

Im Unterschied zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren oder den EGFR- und ALK-Inhibitoren in der molekular zielgerichteten Therapie zeigt sich beim Einsatz von Sotorasib im Rezidiv bzw. bei Refraktärität kein Plateau im progressionsfreien Überleben. Allerdings sind nach 12 Monaten noch 24,8% der Patienten im Sotorasib-Arm progressionsfrei, im Docetaxel-Arm nur 10,1%. Die Weiterentwicklung des Einsatzes von *KRAS*-Inhibitoren ist vor allem in Kombinationstherapien zu erwarten.

Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen

Aufgrund von möglichen Interaktionen wird die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit einem PPI oder einem H2-Rezeptorantagonisten nicht empfohlen. Sotorasib ist ein moderater CYP3A4-Induktor. Sotorasib kann möglicherweise auch CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sowie CYP2C19 induzieren und CYP2D6 hemmen.

Für Pat. mit metastasiertem NSCLC und Nachweis einer *KRAS*^{G12C}-Mutation besteht im Rezidiv bzw. bei Refraktärität nach systemischer Standardtherapie (Platin-Doublette + Immuncheckpoint-Inhibitor) ein bisher ungedeckter, medizinischer Bedarf. Sotorasib ist eine wirksame Option bei diesen Pat.

6. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 511:543–550, 2014. DOI: [10.1038/nature13385](https://doi.org/10.1038/nature13385)
5. Ding, L, Getz, G, Wheeler, DA. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 455: 1069–1075, 2008. DOI: [10.1038/nature07423](https://doi.org/10.1038/nature07423)

6. Imielinski, M, Berger, AH, Hammerman, PS: Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. Cell 150:1107–1120, 2012. DOI: [10.1038/nature13385](https://doi.org/10.1038/nature13385)
7. Skoulidis F, Li BT, Dy KG et al.: Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. N Engl J Med 384:2371-2381, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2103695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695)
8. Dy GK, Govindan R, Velcheti V et al.: Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated *KRAS* G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. J Clin Oncol Apr 23, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.02524](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02524)
9. De Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J et al.: Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 401:733-746, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München) und Prof. Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) erarbeitet.