

NUB Antrag 2021 / 2022

Sotorasib

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Sotorasib

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

LUMYKRAS®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

nein ankreuzen

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Nein ankreuzen, da bisher keine Anfrage gestellt wurde

1.5 Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus

Sotorasib ist ein niedermolekularer, irreversibler Inhibitor des Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Proteins mit einer G12C-Mutation (KRAS G12C), der zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC) mit der KRAS G12C-Mutation, entwickelt wurde.

Sotorasib bindet spezifisch und kovalent an das KRAS-Protein mit G12C-Mutation und blockiert es in seiner inaktiven, Guanosindiphosphat (GDP)-gebundenen Konformation. Diese Inaktivierung des KRAS-Proteins verhindert seine Transformation in die aktive Guanosin-triphosphat (GTP)-gebundene Form und somit die Signaltransduktion an nachgeschaltete Effektoren, was eine weitere Proliferation sowie das Überleben der KRAS G12C mutierten Tumorzellen inhibiert.

Klinische Wirksamkeit

Bei der Phase I / II -Studie CodeBreak 100 (NCT03600883), handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, einarmige Studie mit offenem Studiendesign. In die Phase I wurden insgesamt 129 Patienten mit vorbehandeltem KRAS G12C-mutiertem NSCLC oder CRC sowie anderen soliden Tumorentitäten eingeschlossen. Die Studie umfasste in der Phase I eine Dosisescalationsstudie und in einer Phase II eine Dosisexpansionsstudie. Die Phase II der Studie CodeBreak 100 (NSCLC Kohorte) wird als pivotale Studie für die Zulassung bei der EMA eingereicht.

Das primäre Ziel der Phase I-Studie war die Arzneimittelsicherheit (Safety). Sekundäre Ziele waren unter anderem die Pharmakokinetik (PK), Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Dauer der stabilen Erkrankungen (Stable Disease, SD).

In den Phase II-Teil der Studie CodeBreak 100 wurden 126 Patienten mit NSCLC eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Phase II-Studie ist die ORR. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. das PFS, die DOR, die DCR,

NUB Antrag 2021 / 2022

Sotorasib

das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR), patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PRO), Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Bei der Phase III-Studie CodeBreak 200 (NCT04303780) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem und inoperablem oder metastasiertem NSCLC mit der KRAS G12C-Mutation handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie, an der weltweit etwa 330 Patienten teilnehmen. Das primäre Studienziel ist der Vergleich der Wirksamkeit von Sotorasib und Docetaxel anhand des PFS. Sekundäre Ziele sind u.a. der Vergleich der Wirksamkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen, das Gesamtüberleben, DOR, TTR, DCR; Sicherheit und Verträglichkeit, ORR (bewertet durch RECIST 1.1) und PRO, insbesondere für die Hauptdomänen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ-LC13, einer Erweiterung des EORTC QLQ-C30 für Lungenkarzinome.

Dosierung

Sotorasib wird oral angewendet und ist als Filmtablette in einer Wirkstärke von 120 mg in der Packungsgröße mit 240 Filmtabletten erhältlich (Herstellerangabe).

Die Fachinformation für Sotorasib empfiehlt für Sotorasib die orale, tägliche Gabe von 960 mg. (8 Filmtabletten à 120 mg); (Stand 2021)

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[ankreuzen: Es sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar]

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Es ist geplant, dass Sotorasib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit KRAS p.G12C-Mutation und die nach mindestens einer systemischen Therapie einen Progress haben, angewendet wird.

Tumore mit dieser Mutation machen etwa 11-13% aller NSCLC Patienten aus.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Sotorasib ist ein niedermolekularer, irreversibler Inhibitor des KRAS-Proteins mit einer G12C-Mutation (KRAS G12C), der zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich NSCLC mit der KRAS G12C-Mutation, entwickelt wurde. Es ist damit das erste und bisher einzige zugelassene Medikament, das bei NSCLC diese Mutation als Angriffspunkt hat.

Bezüglich der Zweitlinientherapie beim NSCLC ohne behandelbare onkogene Treibermutationen nennen die Leitlinien folgende Optionen (DGHO 2021, Leitlinienprogramm Onkologie 2018, Planchard 2020):

- PD-L1- und PD-1 Inhibitoren gelten als Behandlung der ersten Wahl für die Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem aber PD-(L)1-Inhibitor naiven NSCLC (ECOG Performance Status 0 bis 1) unabhängig von deren PD-L1-Expression. Die PD-L1- und PD-1 Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab sind jeweils Zusatzentgelte (Fallpauschalenkatalog 2021).

- Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PD-L1 Positivität soll in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD-(L)1 Inhibitor angeboten werden.

NUB Antrag 2021 / 2022

Sotorasib

Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PD L1-Negativität sollen eine Zweitlinientherapie erhalten. Therapieoptionen sind Docetaxel-Ramucirumab (beide Zusatzentgelt 2021) Docetaxel-Nintedanib (Adenokarzinom Histologie) oder Erlotinib, Docetaxel, Pemetrexed (Zusatzentgelt 2021); Paclitaxel (Zusatzentgelt 2021); Gemcitabin (Zusatzentgelt 2021)

•Bei Patienten, die nicht für eine Immuntherapie mit einem PD-L1- oder PD-1 Inhibitor in Frage kommen, wird eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Docetaxel (Zusatzentgelt; Fallpauschalkatalog 2021), Docetaxel-Ramucirumab (beide Zusatzentgelt 2021) Docetaxel-Nintedanib, Erlotinib, Paclitaxel (Zusatzentgelt 2021); Gemcitabin (Zusatzentgelt 2021) oder Afatinib (ausschließlich Plattenepithelkarzinom) empfohlen.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Sotorasib ist ein niedermolekularer, irreversibler Inhibitor des KRAS G12C-mutierten Proteins, der zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich NSCLC mit der KRAS G12C-Mutation, entwickelt wurde und erst auf den Markt kommt.

Bisher liegt somit keine zielgerichtete Therapieoption für eine KRAS-Mutation vor. Mit dem KRAS G12C-spezifischen Inhibitor Sotorasib wird die erste direkte Therapiemöglichkeit zugelassen.

Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immun-histochemischen und genetischen Biomarkern. Therapieempfehlungen basieren folglich nicht mehr nur auf den Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand des Patienten (DGHO 2021). Da onkogene KRAS-Mutationen selten gleichzeitig mit anderen onkogenen Mutationen auftreten, sind die derzeit zugelassenen zielgerichteten Therapien für Patienten mit nachgewiesenen KRAS-Mutationen, einschließlich der KRAS G12C-Mutation, ungeeignet, nicht zugelassen oder nicht indiziert (Burns 2020). Für das NSCLC mit einer KRAS G12C-Mutation kommt somit keine der molekular stratifizierten gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichteten Therapien in Betracht. Aufgrund der Häufigkeit von KRAS-Mutationen wurden verschiedene klinische und präklinische Forschungen durchgeführt, um wirksame therapeutische Ansätze zur gezielten Behandlung der KRAS-Mutation zu identifizieren (Burns 2020). Bisherige therapeutische Strategien bestanden darin, entweder direkt in die Guanosintriphosphat (GTP)-Affinität oder direkt in die periphere Assoziation des KRAS-Proteins mit den Lipidmembrankompartimenten einzugreifen oder die KRAS-Mutationen indirekt über den MAPK-RAS-RAF Signalweg anzugehen. Durch die indirekten therapeutischen Strategien wurden Proteine blockiert, die in den Zellen ihre Wirkung zeigen. Diese therapeutischen Strategien verliefen bis vor Kurzem ohne Erfolg, unter anderen auch weil das mutierte KRAS-Protein bisher nicht gezielt inhibiert werden konnte (Burns 2020, McCormick 2016).

Gegebenenfalls kann die orale Anwendungsform die Annahme entstehen lassen, dass Sotorasib in der stationären Versorgung nicht häufig Anwendung finden wird. Da es sich jedoch um eine notwendige Erhaltungs- bzw. Dauertherapie handelt, muss sie bei jedweder stationären Behandlung fortgeführt werden und geht mit einer erheblichen Kostenbelastung für das Krankenhaus einher. Eine Nichtvergütung könnte als Fehlanreiz zum Unterbrechen des Medikamentes führen.

Bisher wurde noch keine NUB-Anfrage zu Sotorasib gestellt.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

NUB-Musteranfrage Sotorasib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 3 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-108 Sotorasib Stand 2021-09-22 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Sotorasib

Sotorasib wird voraussichtlich Anfang 2022 in Deutschland eingeführt.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Der Zulassungsantrag bei der EMA wurde gestellt, die Zulassung wird für Ende 2021 erwartet.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Da die Zulassung erst in Q4 2021 erwartet wird, wird das Arzneimittel noch nicht in Kliniken eingesetzt. Aktuell wird Patienten eine Therapie mit Sotorasib im Rahmen eines Härtefallprogramms zu Verfügung gestellt.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Sotorasib wird täglich oral eingenommen. Die Tagesdosis bei NSCLC beträgt 960 mg (täglich 8 Filmtabletten à 120 mg). Der Mehraufwand pro Krankenhausaufenthalt ist daher von der Verweildauer abhängig.

Eine Packung Sotorasib mit 30 Tagesdosen (Filmtabletten) kostet 8.000 €. Damit betragen die Tagestherapiekosten ca. 267 €. Für einen Krankenhausaufenthalt in der DRG E71D mit mittlerer Verweildauer von 4,8 Tagen werden demnach ca. 1.282 € Mehrkosten entstehen.

Es entsteht kein zusätzlicher Personalaufwand.

Die Kosten der Testung auf die KRAS G12C-Mutation werden derzeit im stationären Sektor nicht gezielt und damit nicht kostendeckend erstattet. Insbesondere gibt es keine Vergütung durch ein Zusatzentgelt. Bei Verwendung eines NGS basierten Systems fallen Kosten von ca. 2.200 € an. (Davon 2.050 € Sachkosten und 150 € Personalkosten).

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

E71

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Sotorasib wird voraussichtlich erst Anfang 2022 in Deutschland auf dem Markt verfügbar sein. Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 ist damit nicht möglich.

NUB Antrag 2021 / 2022

Sotorasib

Die zusätzlichen Kosten von ca. 1335 € bei 5 Tagen Einnahmedauer (MVD in E71D als Beispiel) können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden. Aufgrund der Dauergabe von Sotorasib kann es auch in zahlreichen anderen DRGs zu Kosten für dieses Arzneimittel kommen. Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRGs.

Bisher liegt keine zielgerichtete Therapieoption für eine KRAS-Mutation vor. Mit dem KRAS G12C-spezifischen Inhibitor Sotorasib wird die erste direkte Therapiemöglichkeit zugelassen (EMA 2021).

Die Krankenhausbehandlung der für die Behandlung mit Sotorasib in Frage kommenden Patienten wird voraussichtlich am häufigsten mit der Basis DRG E71 vergütet.

Für die medikamentöse Behandlung dieser Patientengruppe gibt es bereits Zusatzentgelte und NUB-Entgelte für verschiedene Medikamente, u.a. Docetaxel, Pemetrexed, Gemcitabin, Paclitaxel, Ramucirumab, Nivolumab, Atezolizumab, Pembrolizumab. Im Hinblick auf die Zulassung wird Sotorasib ebenso bei diesen Patientengruppen angewendet.