



Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Rucaparib zur Therapie des rezidierten Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

Rucaparib (Rubraca®), Clovis Oncology

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung

**6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags ***

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Für den Einsatz von Rucaparib (Rubraca®) beim rezidierten Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom wurde im Jahr 2021 der OPS-Kode 6-00c.g Rucaparib oral im Bereich 6-00 Applikation von Medikamenten (Liste 12) definiert.

Es soll ein nach Dosisklassen gestaffelter OPS-Kode für die Gabe von Rucaparib (Rubraca®) etabliert werden. Die Differenzierung der Dosisklassen erfolgt an der 6. Stelle des OPS 6-00c.g

6-00c.g Rucaparib, oral

- .g0 200 mg bis unter 400 mg
- .g1 400 mg bis unter 600 mg
- .g2 600 mg bis unter 800 mg
- .g3 800 mg bis unter 1000 mg
- .g4 1000 mg bis unter 1200 mg
- .g5 1200 mg bis unter 1400 mg
- .g6 1400 mg bis unter 1600 mg
- .g7 1600 mg bis unter 1800 mg
- .g8 1800 mg bis unter 2000 mg
- .g9 2000 mg bis unter 2200 mg
- .ga 2200 mg bis unter 2400 mg
- .gb 2400 mg bis unter 2600 mg
- .gc 2600 mg bis unter 2800 mg
- .gd 2800 mg bis unter 3000 mg
- .ge 3000 mg bis unter 3200 mg
- .gf 3200 mg bis unter 3400 mg
- .gg 3400 mg bis unter 3600 mg
- .gh 3600 mg bis unter 3800 mg
- .gi 4000 mg bis unter 4200 mg
- .gj 4200 mg bis unter 4400 mg
- .gk 4400 mg bis unter 4600 mg
- .gl 4600 mg bis unter 4800 mg
- .gm 4800 mg bis unter 5000 mg
- .gn 5000 mg bis unter 5200 mg
- .go 5200 mg bis unter 5400 mg
- .gp 5400 mg bis unter 5600 mg
- .gq 5600 mg bis unter 5800 mg
- .gr 5800 mg bis unter 6000 mg
- .gs 6000 mg bis unter 6200 mg
- .gt 6200 mg bis unter 6400 mg
- .gu 6400 mg bis unter 6600 mg
- .gv 6600 mg bis unter 6800 mg
- .gw 6800 mg bis unter 7000 mg
- .h1 7000 mg bis unter 7200 mg
- .h2 7200 mg bis unter 7400 mg
- .h3 7400 mg bis unter 7600 mg
- .h4 7600 mg bis unter 7800 mg

.h5 7800 mg bis unter 8000 mg
.h6 8000 mg und mehr

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Zur Familie der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARP) gehören die Enzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3, die eine Schlüsselrolle bei der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen spielen. Die Hemmung dieser Enzyme führt zu einer Akkumulation von DNA-Doppelstrangbrüchen, die über BRCA1- und BRCA2-vermittelte homologe Rekombination repariert werden. Mutationsbedingte Defekte dieser Reparatur (z.B. BRCA1- oder BRCA2-Mutationen) führen zu einer Sensitivierung von Tumoren gegenüber einer PARP-Inhibition durch sogenannte synthetische Letalität. Rucaparib ist eine Substanz aus der Gruppe der PARP-Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität von PARP-1, PARP-2 und PARP-3 hemmt. Die Wirkung beruht auf einer Bildung von PARP-DNA-Komplexen. In Tumorzellen mit BCRA-Mutationen entstehen in der Folge vermehrt DNA-Schäden und schließlich sterben die Zellen via Apoptose ab [Dockery LE, et al. Onco Targets Ther 2017; 10: 3029-3037].

Rucaparib wurde am 24. Mai 2018 in der EU unter dem Handelsnamen Rubraca® unter Auflagen (conditional marketing authorisation) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, zugelassen [EMA 2018, Rubraca EPAR; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>].

Die aktuelle AWMF S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore (Stand: März 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL) empfiehlt (Grad 0), dass bei Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv eines BRCA-mutierten high-grade Ovarialkarzinoms mit 2 oder mehr platinhaltigen Vortherapien, die nicht mehr für eine platinhaltige Rezidivtherapie geeignet sind, eine Mono-Therapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden kann (zugelassen ist nur Rucaparib, Stand 9/2018).

Auch das ESMO-ESGO Konsensus-Papier empfiehlt PARP-Inhibitoren zur Rezidiv-Monotherapie von Patientinnen mit BRCA-Mutation mit dem Hinweis, dass nur Rucaparib von der EMA für dieses Einsatzgebiet zugelassen ist [Colombo N, et al. Ann Oncol 2019; 30 (5): 672-705].

Das Medikament wurde dann am 23. Januar 2019 auch in der Erhaltungstherapie zugelassen:

Rucaparib (Rubraca®) ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) [Rubraca® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Die S3-Leitlinie (Stand: März 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL) empfiehlt (Grad B), dass bei Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, eine Erhaltungstherapie mit Niraparib, Olaparib und Rucaparib angeboten werden kann. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach Erwägung des Nebenwirkungsprofils und der Patientinnenpräferenz erfolgen, da direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil fehlen.

Auch die Empfehlungen der ESMO-ESGO Konsensus-Konferenz befürworten den Einsatz von PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib und Rucaparib) in der Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie für Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutation [Colombo N, et al. Ann

Oncol 2019; 30 (5): 672-705]. Es wird keine Methode abgelöst. Rucaparib erweitert das Therapiespektrums bei der betroffenen Patientinnengruppe.

Der Nachweis einer BCRA-Mutation bei Patientinnen, die für eine Erhaltungstherapie mit Rucaparib vorgesehen sind, ist laut Zulassung nicht erforderlich.

Rucaparib steht als Tablette mit unterschiedlichen Wirkstärken zur Verfügung [Rubraca® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Evidenzlage Behandlungstherapie:

Die Zulassung von Rucaparib zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen beruht auf Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus zwei multizentrischen, einarmigen, offenen klinischen Studien: der Studie 10 (N=42, NCT01482715, CO-338-010, [1] und der Studie ARIEL2 (N=206, NCT01891344, CO-338-017 [2].

Die Studie 10 bestand aus einer Dosisfindungsphase (Teil 1, N=56) und einer Expansionsphase (Teil 2A). In der Expansionsphase wurden 42 platinresistente Patientinnen mit Keimbahn (g)BRCA1/2-Mutationen mit der in Teil 1 ermittelten Rucaparib-Dosis (600 mg, zweimal täglich) behandelt [1]. In Teil 1 der Studie ARIEL2 wurden 204 Patientinnen mit Rucaparib behandelt, die zuvor auf Basis der vorliegenden BCRA-Mutation und dem LOH-Grad (Loss of Heterozygosity) in verschiedene homologe Rekombination defiziente (HRD-) Subgruppen aufgeteilt wurden (1. Keimbahn- oder somatische BCRA-Mutation, 2. BCRA-Wildtyp und hochgradiger LOH, 3. BCRA-Wildtyp und niedriger LOH) [2]. In der noch laufenden Phase 2 der Studie ARIEL2 wird die Wirksamkeit von Rucaparib in Abhängigkeit vom HRD-Status bei Patientinnen, die zuvor ≥ 3 Chemotherapien erhalten haben, ermittelt [Clovis Oncology, Data on file].

Zur Bestimmung der Wirksamkeit von Rucaparib als Behandlungstherapie wurden primäre Wirksamkeitsdaten aus den genannten Studien einer integrierten Analyse unterzogen. In diese Analyse flossen die Ergebnisse aller Patientinnen von Teil 2A der Studie 10 (N=42), Daten von 24 Patientinnen aus ARIEL2 Teil 1 und 40 Patientinnen aus ARIEL2 Teil 2 ein. Die Kriterien, nach denen diese primäre Wirksamkeitspopulation (N=106) ausgewählt wurde, waren: Vorliegen eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, ≥ 2 vorausgegangene Chemotherapien davon mindestens 2 platinbasiert, Keimbahn- oder somatische BCRA-Mutation, Beurteilung der objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) durch den Prüfarzt entsprechend RECIST Version 1.1. als primärer oder sekundärer Wirksamkeitsendpunkt [Oza AM, et al. Gynecol Oncol 2017; 147 (2): 267-275; Clovis Oncology, Data on file]. Eine Analyse des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS, prim. oder sek. Endpunkt) wurde ebenfalls durchgeführt. Alle 106 Patientinnen erhielten zweimal täglich Rucaparib 600 mg oral (28 Tage Zyklus) bis zum Krankheitsprogress oder bis aus einem anderen Grund die Therapie abgebrochen werden musste [1, 2].

Der größte Teil der primären Wirksamkeitspopulation (N=106) war platinresistent (N=79, 74,5 %). 18,9% der Patientinnen waren platinresistent (N=20,) und 6,6% waren platinrefraktär (N=7). Platinresistente Patientinnen hatten 2 (n=47, 59,5%), 3 (n=28, 35,4 %) oder >3 (n=4, 5,1%) vorherige platinbasierte Chemotherapien erhalten [Rubraca® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Für die primäre Wirksamkeitspopulation (N=58/106) wurde basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes eine ORR von 54,7% (95%KI [44,8-64,4] ermittelt; ein vollständiges Ansprechen zeigten 8,5% und ein partielles Ansprechen 46,2% der Patientinnen. Die ORR der platinresistenten Population (N=51/79) betrug 64,6% (95%KI [53-75%]. Vollständiges Ansprechen wurde bei 10,1% und partielles Ansprechen bei 54,4% der Patienten dieser Subgruppe festgestellt. Die Beurteilung gemäß unabhängiger radiologischer Überprüfung war vergleichbar: die ORR der platinresistenten Population (N=42/79) betrug 53,2% (95%iges KI [41,6 – 64,5]) [Rubraca® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Gemäß der Überprüfung durch den Prüfarzt betrug die ORR der platinresistenten Population (N= 20) 35,0% (95%iges KI [15,4, 59,2] mit einer vollständigen Ansprechrate bei 5,0% und einer partiellen Ansprechrate bei 30,0% der Patientinnen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 196 Tage (95%iges KI [113–NE]). Das mediane PFS betrug 282 Tage (95%iges KI [218–335]) und das mediane Gesamtüberleben betrug 18,8 Monate (95%iges KI [12,9–NE]) [Rubraca® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Das mediane PFS der primären Wirksamkeitspopulation betrug 10,3 Monate. In der Untergruppe der 79 platin sensitiven Patientinnen betrug das mediane PFS unter Rucaparib bei 55 Patientinnen (69,9 %) ≥ 6 –12 Monate und bei 24 Patientinnen (30,4 %) > 12 Monate.

Die Studien belegen, die positive und dauerhafte Wirkung von Rucaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen und den genannten Tumorerkrankungen. Im Hinblick darauf, dass für Patientinnen, die keine platinbasierten Medikamente mehr tolerieren, nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, sind diese Vorteile nach Einschätzung der EMA klinisch relevant [EMA 2018, Rubraca EPAR; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>].

Evidenzlage Erhaltungstherapie:

Die Wirksamkeit von Rucaparib als Erhaltungstherapie wurde zudem in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ARIEL3 (NCT01968213) untersucht. In diese Studie wurden insgesamt 564 Patientinnen mit rezidivierendem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen untersucht, die zuvor in der Zweitlinie oder einer späteren Therapielinie erfolgreich mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wurden [3]. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf Rucaparib und Placebo randomisiert. 375 (66%) der 564 Patientinnen erhielten zweimal täglich 600 mg Rucaparib, 189 (34%) der Patientinnen erhielten ein Placebo. Die primäre Messgröße für die Wirksamkeit war das von den Prüfern beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS).

Die Ergebnisse wurden für die Intention-to-Treat-Population (ITT, alle Patienten) und getrennt für die Populationen mit einer defekten homologen Rekombination (HRD-Subgruppe) und mit Tumor-BRCA-Mutation (tBRCA-Subgruppe) ausgewertet. Die HRD-Gruppe umfasst alle Patientinnen mit tBRCA-Mutation und Patienten mit Wildtyp-BRCA und einem hohen LOH-Grad. Die tBRCA-Subgruppe umfasste Patientinnen, bei denen Keimbahn- oder somatische BRCA-Mutationen nachgewiesen wurden [3]. ARIEL3 ergab eine statistisch hoch signifikante Verbesserung des PFS bei den in den Rucaparib-Arm randomisierten Patientinnen, verglichen mit Placebo in der ITT-Population sowie in den HRD- und tBRCA-Subgruppen.

In der ITT-Population war das mediane PFS der Rucaparib-Gruppe (N=375) gegenüber der Placebo-Gruppe um 5,4 Monate verlängert (10,8 Monate vs. 5,4 Monaten; HR 0,36 [95% KI 0,30-0,45]); $p < 0,0001$). In der HRD-Gruppe war das mediane PFS unter Rucaparib (N=236) im Vergleich zu Placebo (N=118) um 8,2 Monate verlängert (13,6 Monate vs. 5,4 Monate; HR 0,32 [0,24-0,42]; $p < 0,001$). Ebenso war das Ergebnis für die tBRCA-Subgruppe hochsignifikant; die Behandlung mit Rucaparib führte hier im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung des medianen PFS um 11,2 Monate (16,6 Monate vs. 5,4 (HR 0,23 [95% KI 0,16-0,34]; $p < 0,0001$) [3].

Exploratorische post hoc Analysen in drei Subgruppen mit Patientinnen verschiedenen Alters (<65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre) stellten eine signifikante Verlängerung des PFS in den Altersgruppen <65 Jahre und 65-74 Jahre sowie ein numerisch verlängertes PFS in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre fest [Colombo N, et al. Gynecol Oncol 2020]. Des Weiteren ergaben exploratorische Analysen präspezifizierter sekundärer Endpunkte nach einem medianen Follow-up von mehr als zwei Jahren für die Endpunkte Chemotherapie-freies Intervall (CFI), Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie (TFST), Zeit bis zum Progress unter der Folgetherapie oder Tod (PFS2) und Zeit bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie (TSST) in allen Analysepopulationen (ITT, HRD- und tBRCA-Subgruppe) einen signifikanten Vorteil von Rucaparib gegenüber Placebo [4].

Die positiven Effekte von Rucaparib spiegeln sich außerdem in einer signifikant verbesserten Lebensqualität in allen Analysepopulationen wider gemessen am quality-adjusted PFS (QA-PFS) und der quality-adjusted Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWIST) [5].

Die Ergebnisse der ARIEL3 Studie belegen, dass die Verwendung des PARP-Inhibitors Rucaparib im Rahmen einer Erhaltungstherapie eine vielversprechende Behandlungsoption zur Verbesserung des klinischen Outcomes von Frauen mit platin sensitivem Ovarialkarzinomen nach einer vollständigen oder partiellen Remission auf Zweitlinien- oder späterer platinbasierter Chemotherapie ist.

Sicherheitslage

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rucaparib basiert auf Daten von 937 Patientinnen, die an klinischen Studien für die Behandlung eines Ovarialkarzinoms mit Rucaparib als Monotherapie teilnahmen. Nebenwirkungen, die bei $\geq 20\%$ der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auftraten, waren Übelkeit, Müdigkeit/Asthenie, Erbrechen, Anämie, Schmerzen des Abdomens, Dysgeusie, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, verminderter Appetit, Diarrhoe, Thrombozytopenie und erhöhte Kreatininwerte.



Die Nebenwirkungen waren mehrheitlich leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades) [Rucaparib® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Nebenwirkungen \geq Grad 3, die bei $>5\%$ der Patientinnen auftraten, waren Anämie (23%), erhöhte ALT-Werte (10%), Müdigkeit/Asthenie (10%), Neutropenie (8%), Thrombozytopenie (6%) und Übelkeit (5%). Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die bei $>2\%$ der Patientinnen auftrat, war Anämie (5%) [Rucaparib® (Rucaparib) Fachinformation, Stand: Dezember 2020].

Die systematische Analyse aller publizierten klinischen Daten zur Sicherheit von Rucaparib liefert eine detaillierte Beschreibung des Sicherheitsprofils und stellt einen Leitfaden zum Management der unerwünschten Ereignisse während der Rucaparib-Behandlung zur Verfügung [Lorusso D, et al. Target Oncol 2020; 15 (3): 391-406].

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Um für das Medikament Rucaparib für die o. g. Indikationen ein Zusatzentgelt einführen zu können, bzw. um das NUB differenzierter zu gestalten, ist die Abbildung des Medikamentes und der Dosisklassen im OPS erforderlich. Die Tagestherapiekosten bzw. die Medikamentenkosten der stationären Gesamtbehandlungsdauer sind entsprechend hoch, vgl. unter 7d.

Gemäß den Kodierrichtlinien zu Neoplasien und entsprechend der Entscheidung des Schlichtungsausschusses Bund gemäß § 17c Abs. 3 KHG vom 4.7.2016 wird bei der Behandlung der Neoplasie und bei notwendigen Folgebehandlungen die Neoplasie als Hauptdiagnose kodiert.

Entsprechend der Indikation von Rucaparib sind also Schlüssel aus den Kategorien

C48.- Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums

C48.1 Näher bezeichnete Teile des Peritoneums:

Mesenterium

Mesokolon

Omentum

Peritoneum:

parietale

viscerale

C48.2 Peritoneum, nicht näher bezeichnet

C48.8 Retroperitoneum und Peritoneum, mehrere Teilbereiche überlappend

oder

C56 Bösartige Neubildung des Ovars

oder

Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane

C57.0 Tuba uterina [Fallopio]

Eileiter, Ovidukt

Als Hauptdiagnose zu kodieren.

Die Hauptdiagnosen aus der Kategorie C48 (Bösartige Neubildung des Peritoneums) führen gemäß den aG-DRG Report-Browserdaten 2021 in die Hauptdiagnosegruppe Krankheiten und Störungen der Verdauungsorgane. In dieser Hauptdiagnosegruppe sind ausschließlich umfangreiche operative Eingriffe am Verdauungssystem abgebildet.

Im Rahmen der mit Rucaparib durchgeführten Erhaltungstherapie ist eher nicht davon auszugehen, dass der Einsatz von Rucaparib in diesen DRGs stattfinden wird. Dennoch ist nicht sicher auszuschließen, dass diese DRGs nicht doch gelegentlich im Rahmen von Komplikationen oder Rezidiven unter laufender Erhaltungstherapie angesteuert werden.

Bei der Gruppierung in nicht operativen DRGs führt die Hauptdiagnose C48.1 in die DRG

G60B Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, ohne bestimmte hochaufwendige Behandlung

Die Hauptdiagnosen aus der Kategorie C56 oder C57 (Bösartige Neubildung des Ovars / der Tuba uterina) führen gemäß den aG-DRG-Report-Browserdaten 2021 in die DRG

N60B: Bösartige Neubildung der weiblichen Geschlechtsorgane, ein Belegungstag oder Alter > 18 Jahre, ohne äußerst schwere CC, in geringerer Anzahl wird auch die DRG N60A erreicht.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

1. Kristeleit, R., et al., A Phase I-II Study of the Oral PARP Inhibitor Rucaparib in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated Ovarian Carcinoma or Other Solid Tumors. Clin Cancer Res, 2017. 23(15): p. 4095-4106.
2. Swisher, E.M., et al., Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18(1): p. 75-87.
3. Coleman, R.L., et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2017. 390(10106): p. 1949-1961.
4. Ledermann, J.A., et al., Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21(5): p. 710-722.
5. Oza, A.M., et al., Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. J Clin Oncol, 2020: p. Jco1903107.

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die empfohlene Dosis von Rucaparib gemäß der Fachinformation ist:

600 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 300 mg, Tagesdosis 1200mg, 4 Tabletten)

Dosisanpassungen erfolgen bei mittelschweren bis schweren nichthämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die Kosten für Rucaparib liegen bei 2.068 € pro Packung mit 60 Tabletten (Herstellerabgabepreis für die 300 mg Tablette: 34,47 €/Tablette). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 600 mg (zweimal täglich zwei Tabletten á 300 mg).



Die Tagestherapiekosten von Rucaparib liegen bei ca. 138 € pro Tag (Anfangsdosis 1200 mg/Tag). Für eine durchschnittliche Verweildauer von 5 Tagen (Beispiel-DRG N60B, Jahr 2020) ergeben sich zusätzliche Therapiekosten pro Fall in Höhe von etwa 690 €.

Personalkosten:

Es handelt sich um eine orale Therapie, für die lediglich ca. 5 Pflegeminuten pro Tag für die Stellung der Substanz aufgewendet werden müssen.

Gemäß der unter b.) dargestellten Kodierung sind die häufigsten konservativen DRGs die im Rahmen der gegebenen Indikation angesteuert werden auf Basis des aG-DRG-Reportbrowsers 2021:

N60B Bösartige Neubildung der weiblichen Geschlechtsorgane, ein Belegungstag oder Alter > 18 Jahre, ohne äußerst schwere CC

Die Tagesdosis ist an jedem Tag eines stationären Aufenthaltes zu geben, auch wenn der Aufenthalt primär aus anderen Gründen erfolgt (C56 liegt dann als Nebendiagnose vor).

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Schieflage in der betroffenen DRG.

In der DRG N60B des aG-DRG-Systems 2021 werden die mittleren Kosten mit 1.793 € angegeben (Standardabweichung 1.000 €) bei einer mittleren Verweildauer von 5,2 Tagen. Bei Erreichen der mittleren Verweildauer übersteigen die Kosten von Rucaparib die Standardabweichung nicht, jedoch bei größeren Verweildauern (>7 Tage). Dies kann insbesondere in Zentren mit Schwerpunkten für die genannten Indikation (onkologisch/gynäkologisch) im Mittel zu einer Unterdeckung führen, da die Sachkosten dann nicht mehr über den DRG-Erlös ausgeglichen werden.

Die Standardabweichung der Kosten in der DRG N60B werden bei einer Verweildauer von 5 Tagen nicht überschritten, bei höherer Verweildauer (> 7 Tage) betragen die zusätzlichen Kosten pro Tag ca. 14% im Vergleich zur Standardabweichung.

Die in der DRG N60B kalkulierten Einzelkosten für Medikamente betragen 75,62 € und werden bei weitem überschritten.

In der DRG N60A werden die mittleren Kosten im aG-DRG-System 2021 mit 4.896 € angegeben (Standardabweichung 2.409 €) bei einer mittleren Verweildauer von 14,2 Tagen. Bei Erreichen der mittleren Verweildauer übersteigen die Kosten von Rucaparib die Standardabweichung nicht (Therapiekosten 14 Tage: 1932 €), jedoch bei größeren Verweildauern (>17 Tage). Dies kann insbesondere in Zentren mit Schwerpunkten für die genannte Indikation (onkologisch/gynäkologisch) im Mittel zu einer Unterdeckung führen, da die Kosten dann nicht mehr über den DRG-Erlös ausgeglichen werden.

Die Standardabweichung der Kosten in der DRG N60A werden bei einer Verweildauer von 16 Tagen nicht überschritten, bei höherer Verweildauer (>17 Tage) betragen die zusätzlichen Kosten ca. 5,7% pro Tag im Vergleich zur Standardabweichung.

Die in der DRG N60A kalkulierten Einzelkosten für Medikamente betragen 188,16 € und werden bei weitem überschritten.

Wird das primäre Peritonealkarzinom C48.1 als Hauptdiagnose kodiert, so ergibt sich bei konservativer Behandlung die DRG G60B im aG-DRG-System 2021

G60B Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, ohne bestimmte hochaufwendige Behandlung

In der DRG G60B werden die mittleren Kosten mit 1.308 € angegeben (Standardabweichung 715 €) bei einer mittleren Verweildauer von 3,7 Tagen. Bei Erreichen der mittleren Verweildauer oder größeren Verweildauern übersteigen die Kosten von Rucaparib die Standardabweichung nicht, jedoch bei größeren Verweildauern (> 5 Tage). Dies kann insbesondere in Zentren mit Schwerpunkten für die genannten Indikation (onkologisch/gynäkologisch) im Mittel zu einer Unterdeckung führen, da die Sachkosten dann nicht mehr über den DRG-Erlös ausgeglichen werden.

Die Standardabweichung der Kosten in der DRG G60B werden bei einer Verweildauer von 4 Tagen nicht überschritten, bei höherer Verweildauer (>5 Tage) betragen die zusätzlichen Kosten ca. 19% pro Tag im Vergleich zur Standardabweichung.

Die in der DRG G60B kalkulierten Einzelkosten für Medikamente betragen 56,80 € und werden bei weitem überschritten.



f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Ein vergleichbarer Wirkstoff ist Niraparib. Der Preis pro 100 mg des Wirkstoffes Niraparib beträgt ca. 80 €. Die Kosten berechnen sich hier auf einen Tag: Die empfohlene Dosis wird mit 300 mg Niraparib täglich angegeben, die Tagestherapiekosten belaufen sich also auf 240 € (300 mg).
Die Kostenunterschiede betragen für eine 5 tägige Therapie in der empfohlenen Dosis also $5 \cdot 80 \text{ €} = 1.200 \text{ €}$ für Niraparib im Vergleich zu 690 € für Rucaparib. Es besteht ein Kostenunterschied von 510 € für den 5-tägigen Therapiezeitraum.
Ein weiterer vergleichbarer Wirkstoff ist Olaparib. Die empfohlene Dosis wird mit 600 mg Olaparib täglich angegeben. Der Preis pro 150 mg beträgt 40,50 €. Die Tagestherapiekosten belaufen sich somit auf etwa 162 € (600 mg).
Die Kostenunterschiede betragen für eine 5 tägige Therapie in der empfohlenen Dosis also $5 \cdot 162 \text{ €} = 810 \text{ €}$ für Olaparib im Vergleich zu 690 € für Rucaparib. Es besteht ein Kostenunterschied von 120 € für den 5-tägigen Therapiezeitraum.

g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation, die für eine Behandlungstherapie infrage kommen, liegt bei ≤ 100 [G-BA, Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien, mit BRCA-Mutationen) vom 15. August 2019].
Die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation, die für eine Erhaltungstherapie infrage kommen, liegt bei 1.700 – 2.400 [G-BA, Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Rucaparib (Erhaltungstherapie) vom 15. August 2019].
Im Jahr 2020 haben 332 Kliniken für Rucaparib einen NUB-Antrag für das Systemjahr 2021 gestellt. Das InEK bewertete Einsatz den Einsatz von Rucaparib in den genannten Indikationen mit NUB-Status 1 [InEK. Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021]. Mit dieser Eingruppierung schätzt das InEK die medizinische und pharmakoökonomische Argumentation als ausreichend gut begründet sowie medizinisch relevant ein. Demzufolge ist für diese Methode gemäß § 1 Abs. 1 der NUB-Vereinbarung die Verhandlung eines krankenhausesindividuellen Entgelts gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG zulässig.

h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant.

8. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

OPS-Kode für die Applikation von Medikamenten
6-00c Applikation von Medikamenten, Liste 12
6-00c.g Rucaparib, oral



9. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)