

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2012

Tegafur, Gimeracil, Oteracil

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus dem Anwendungsgebiet von Teysuno®: „Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin“. In der Klassifikation nach ICD-10 entspricht dies den bösartigen Neubildungen des Magens (Klassifikation C16). Die Einteilung erfolgt in Stadien zwischen 0 und IV, wobei die Stadien II bis IV weitestgehend der Definition des fortgeschrittenen Magenkarzinoms entsprechen.¹

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Es ist davon auszugehen, dass die relevante Anzahl der Patienten für die Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno®) am ehesten der Anzahl der am fortgeschrittenen Magenkarzinom neuerkrankten Patienten, also der Inzidenz dieser Erkrankung entspricht. Die Angaben der Prävalenz (z.B. 5-Jahres-Prävalenz) werden im Folgenden nicht dargestellt, da sie insbesondere auch solche Patienten beinhalten, die nicht mehr für die Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno®) in Frage kommen (z.B. Best-Supportive-Care).

Es wurde zunächst eine Handrecherche in öffentlich verfügbaren Datenbanken, Fachportalen oder Institutionen (wie z.B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, etc.) sowie eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche ergab insgesamt 33 Treffer, die auf Themenrelevanz überprüft wurden.

Insgesamt werden die aktuellen Statistiken der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)², die Daten des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut³ sowie die gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der GEKID als die bestverfügbaren Quellen zur Inzidenz in Deutschland eingeschätzt.⁴

Im Instant Atlas der GEKID werden folgende Zahlen zur Inzidenz eines Magenkarzinoms (alle Stadien) für Jahre 2006 bis 2009 mit dem Datenstand vom Dezember 2011 angegeben.⁵

Jahr	2006		2007		2008		2009	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Region	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl	Fallzahl
Baden-Württemberg								
Bayern	1541	1174	1435	1122	1446	1072	1328	1016
Berlin	293	234	304	232	280	229	305	208
Brandenburg	334	237	357	217	354	228	343	234
Bremen	74	52	67	60	67	64	65	48
Hamburg	176	125	167	140	172	121	166	143
Hessen								
Mecklenburg-Vorpommern	258	179	252	176	244	169	247	167
Niedersachsen	1019	687	971	712	990	678	975	629
NRW (nur RB Münster)	300	180	278	202	296	195	305	193
Rheinland-Pfalz	448	344	474	311	402	323		
Saarland	130	94	118	102	129	101	119	89
Sachsen	665	504	675	429	619	452	676	425
Sachsen-Anhalt	319	267	379	286	383	272	356	249
Schleswig-Holstein	321	267	332	271	327	250	349	216
Thüringen	302	249	311	213	308	229	314	235
Deutschland (Hochrechnung)	10336	7255	9918	7178	10083	7080	9949	6719

Etwas niedrigere Inzidenz-Zahlen für Jahre 2006 bis 2009 liefert die Publikation des RKI und der GEKID „Krebs in Deutschland 2007/2008“² sowie die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD).³

Jahr	2006		2007		2008	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Fallzahl	9230	6900	9570	6850	9210	6660

Zu berücksichtigen ist ein leicht abnehmender Trend der letzten Jahre bei Frauen, so dass für das Jahr 2012 bzw. die darauf folgenden Jahre von einer geringfügig niedrigeren Anzahl an Neuerkrankungen ausgegangen werden kann. Dies bestätigt sich auch in der Prognose

für das Jahr 2012 durch GEKID und RKI mit 9100 Neuerkrankungen für Männer und 6200 Fällen für Frauen.²

Insgesamt kann somit von einer geschätzten Spannweite von etwa 15000 bis 17000 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2012 bei einer leicht abnehmenden Tendenz in folgenden Jahren ausgegangen werden.

Zur Ableitung der für die Behandlung mit der Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil (Teysuno®) relevanten Tumor-Stadien kann die Statistik des Robert Koch-Instituts (RKI) und der GEKID zur Verteilung der Tumor-Stadien bei Erstdiagnose herangezogen werden.⁶ Der Anteil der Stadien T2 bis T4 liegt hierbei bei etwa 80 bis 85%. Diese Angaben entstammen der Statistik ohne fehlende Angaben und Death Certificate Only (DCO)-Fälle. Da für einen erheblichen Anteil von Fällen jedoch keine Angaben zum Tumorstadium vorliegen (etwa 25% der Fälle), ist die Annahme zur Verteilung der Stadien von limitierter Validität. Unter Berücksichtigung eines Anteils von 82,5% der Tumor-Stadien T2 bis T4 ergibt sich eine geschätzte Spannweite von ca. 12400 bis 14000 der am fortgeschrittenen Magenkarzinom neuerkrankten Patienten im Jahr 2012.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

ca. 10500 bis 12000 Patienten

Ausgehend von der geschätzten Spannweite wird für die Berechnung ein Anteil von 85% der in der GKV versicherten Bevölkerung zugrunde gelegt.⁷ Es wird von der etwa gleichen Inzidenz für Versicherte der GKV und der PKV ausgegangen.

Referenzliste

- ¹ **Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer - Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF)**. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe - Magenkrebs (1). Stand: Februar 2010. <http://www.tumorzentrum-freiburg.de/fachleute/klinisches-krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf-kkr-kodierhilfe-magenkrebs.pdf>, Zugriff am 01.08.2012.
- ² **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID)**. GEKID-Atlas: Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern, Datenstand: 12/2011. <http://www.gekid.de>, Zugriff am 27.07.2012.
- ³ **Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut**. Neuerkrankungen: ICD-10 C16 (Magen). Stand: 06.03.2012. **(Excel Tabelle)**. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c16_magen.html, Zugriff am 30.07.2010.
- ⁴ **Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland e.V.(Hrsg.)**. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8.Ausgabe. Robert Koch-Institut: Berlin, 2012.
- ⁵ **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID)**. Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C16 Magen. Datenstand: Dezember 2011. **(Online Tabelle)**. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php, Zugriff am 31.07.2012.
- ⁶ **Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland e.V.(Hrsg.)**. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8.Ausgabe. Robert Koch-Institut: Berlin, 2012.
- ⁷ **Robert Koch-Institut (Hrsg.), Statistisches Bundesamt (Hrsg.)**. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). (Primärquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit). **(Online Abfrage)**. In: <http://www.gbe-bund.de/> (Thematische Recherche: Rahmenbedingungen- Gesetzliche Krankenversicherung- GKV, Mitglieder/Versicherte) Zugriff am 31.07.2012.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation werden als Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benannt. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Teysuno® (Wirkstoff: Tegafur/Gimeracil/Oteracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 07.09.2012):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf)

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin				
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	in Zyklen; 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1-21: 2x tägl.	13 ¹	21	273
Cisplatin	in Zyklen; 1 Zyklus = 28 Tage 1x pro Zyklus	13 ¹	1	13
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin				
5-Fluorouracil	in Zyklen: 1 Zyklus= 28 Tage Tag 1-5: 1x tägl.	13 ¹	5	65
Cisplatin	in Zyklen; 1 Zyklus = 28 Tage 1x pro Zyklus	13 ¹	1	13
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin				
Capecitabin	in Zyklen; 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1-14: 2x tägl.	17 ¹	14	238
Cisplatin	in Zyklen; 1 Zyklus = 21 Tage 1x pro Zyklus	17 ¹	1	17

¹ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Die Angaben zur Kombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil mit Cisplatin wurden der Fachinformation entnommen (Fachinformation Teysuno, Stand Februar 2012). Die Fachinformation zu 5-Fluorouracil enthält nur einen allgemeinen Richtwert für die Polychemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms und es wird auf Behandlungsprotokolle verwiesen, die sich in der Therapie als wirksam erweisen haben (Fachinformation 5-FU medac 50mg/ml, Stand Dezember 2010). Für 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin wurde daher der Behandlungsmodus im Vergleichsarm der Zulassungsstudie (5-Fluorouracil plus Cisplatin) des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde gelegt (A Safety and Efficacy Study in Patients With Gastric Cancer, clinical trials gov NCT00400179; Zugriff am 29.08.2012).

Die Angaben zu Capecitabin in Kombination mit Cisplatin sind der Fachinformation zu Capecitabin entnommen (Fachinformation Xeloda, Stand Juni 2011). Ist in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Obwohl die Fachinformation zu Tegafur/Gimeracil/Oteracil ausführt, dass Cisplatin nach 6 Zyklen abgesetzt werden soll, die Fachinformationen zu den anderen Therapieregimen jedoch keine Angaben zur Behandlungsdauer enthalten, wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit für alle Therapieregime die Behandlungsdauer für Cisplatin als reine Rechengröße auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken der jeweiligen Darreichungsform [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin						
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	15 20	25 mg/m ²	2 x 45 mg	6 x 15	273	1638 Kapseln mit 15 mg
Cisplatin	10 50 100	75 mg/m ²	142 mg	1 x 50 1 x 100	13	13 Durchstechflaschen mit 50 mg 13 Durchstechflaschen mit 100 mg
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin						
5-Fluorouracil	250 500 1000 5000 10000	1000 mg/m ²	1890 mg	2 x 1000	65	130 Injektionsflaschen mit 1000 mg
Cisplatin	10 50 100	100 mg/m ²	189 mg	2 x 100	13	26 Durchstechflaschen mit 100 mg
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin						
Capecitabin	150 500	1000 mg/m ²	2 x 1800 mg	4 x 150 6 x 500	238	952 Tabletten mit 150 mg 1428 Tabletten mit 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken der jeweiligen Darreichungsform [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	10 50 100	80 mg/m ²	151 mg	1 x 10 1 x 50 1 x 100	17	17 Durchstechflaschen mit 10 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg 17 Durchstechflaschen mit 100 mg

Der Berechnung der Dosis pro Patient wurde eine Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 Kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen. Für Tegafur/Gimeracil/Oteracil sowie für Capecitabin wurde die in der jeweiligen Fachinformation angegebene Standarddosis für eine KOF von 1,89 m² übernommen. Für den Fall, dass sich eine Dosis aus verschiedenen Wirkstärken zusammensetzt, so wurde dies bei der Berechnung des Verbrauchs berücksichtigt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin		
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	195,41 € TEYSUNO 15 mg Hartkapseln; 42 St.	169,96 € [2,05 € ² ; 23,40 € ³]
Cisplatin	46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml	43,13 € [2,05 € ² ; 1,73 € ³]
	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ² ; 3,47 € ³]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Pa- ckungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin		
5-Fluorouracil	15,85 € ¹ 1000 mg	13,38 € [2,05 € ² ; 0,42 € ³]
Cisplatin	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ² ; 3,47 € ³]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin		
Capecitabin	77,03 € XELODA 150 mg Filmdoubletten; 60 St.	71,82 € [2,05 € ² ; 3,16 € ³]
	451,97 € XELODA 500 mg Filmdoubletten; 120 St.	428,97 € [2,05 € ² ; 20,95 € ³]
Cisplatin	17,46 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 10 ml	15,08 € [2,05 € ² ; 0,33 € ³]
	46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml	43,13 € [2,05 € ² ; 1,73 € ³]
	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ² ; 3,47 € ³]

¹Festbetrag

²Rabatt nach § 130 SGB V

³Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer: 15.08.2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin	
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	6628,44 €
Cisplatin	1572,09 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin	
5-Fluorouracil	1739,4 €
Cisplatin	2022,8 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin	
Capecitabin	6296,76 €
Cisplatin	2312,17 €

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Sonstige GKV-Leistungen

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29.02.2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79,- € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin					
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	keine				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin					
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	5	65	5135 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin					
Capecitabin	keine				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €