

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tegafur /  
Gimeracil / Oteracil**

Vom 20. Dezember 2012

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	5
4. Verfahrensablauf .....	5

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil wurde am 1. Juli 2012 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 28. Juni 2012 das Dossier zur Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil beim G-BA eingereicht.

Das eingereichte Dossier hat das Modul 4 nicht enthalten. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob die Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt hat. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Tegafur/Gimeracil/Oteracil im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Darüber hinaus hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2012 auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis der Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 VerfO:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 VerfO:

zu 1.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Calciumfolinat, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Docetaxel, Trastuzumab

zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3.

Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.

zu 4.

Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinations-Chemotherapie in Betracht, die ein Fluoropyrimidin und ein Platin-Wirkstoff enthält. Als Fluoropyrimidine sind 5-Fluorouracil sowie Capecitabin für die Indikation zugelassen. Beide werden als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Als Platinwirkstoffe kommen Cisplatin und Oxaliplatin in Betracht. Beide werden als therapeutisch vergleichbar angesehen, wenngleich Unterschiede im Toxizitätsprofil bestehen, die in die Therapieentscheidung mit einfließen. Aufgrund der Unterschiede im Toxizitätsprofil kann entweder Cisplatin oder Oxaliplatin die geeignetere Chemotherapie bei bestimmten Patienten darstellen. Da das zu bewertende Arzneimittel in der Kombination mit Cisplatin zugelassen ist, ist davon auszugehen, dass Cisplatin die geeignetere Therapieoption für die Patienten darstellt, die für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen.

Die Evidenz zur antineoplastischen palliativen Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms spricht sowohl für die Zweifachkombination von 5-Fluorouracil (oder Capecitabin) mit Cisplatin (oder Oxaliplatin) als auch für die Dreifachkombination, in der um Docetaxel bzw. ein Anthracyclin, insbesondere Epirubicin, ergänzt wird. Die Dreifachkombinationen sind der genannten Zweifachkombination in der Wirksamkeit überlegen, sind jedoch mit signifikant erhöhter Toxizität verbunden. Die Therapieentscheidung für die Durchführung einer Dreifachkombinations-Chemotherapie unterliegt in hohem Maße patientenindividuellen Kriterien, wie Alter, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass das zu bewertende Arzneimittel als Zweifachkombination zugelassen ist, weshalb davon auszugehen ist, dass die für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommenden Patientengruppen jene sind, für die eine Zweifachkombination die geeignetere Therapieoption darstellt.

Hinsichtlich einer anti-HER2-gerichteten Therapie – Trastuzumab in Kombination mit 5-FU/Capecitabin und Cisplatin – ist davon auszugehen, dass Patienten mit den entsprechenden Voraussetzungen leitlinienkonform grundsätzlich einer anti-HER2-gerichteten Therapie zugeführt werden, und somit nicht für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen.

zu 5.

Mit den Kombinationen 5-Fluorouracil/Cisplatin und Capecitabin/Cisplatin bestehen therapeutische Alternativen. Angesichts der jeweiligen Therapiekosten ist eine Festlegung auf eine der beiden Therapieoptionen nicht angezeigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 10500 bis 12000 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Nutzenbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation zu Teysuno<sup>®</sup> (Wirkstoff: Tegafur/Gimeracil/Oteracil) sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten erfordert die Verordnung des Arzneimittels eine entsprechende fachliche Qualifikation: Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie; Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie; an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmender Arzt. Oder die Verordnung erfolgt auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2012). Dem Beschluss liegen die in der Nutzenbewertung dargelegten Therapiekosten zugrunde.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Vor Einreichung des Dossiers hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 30. November 2011, eingegangen am 2. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Januar 2012 statt.

Am 29. Mai 2012 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut bestimmt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 1. Juni 2012 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2012 ein Dossier zur Nutzenbewertung fristgerecht eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 1. Juli 2012. Ein Dossier zur

formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit nach 5. Kapitel, § 11 Abs. 2 VerfO wurde dem G-BA nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2012 auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Dezember 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. Dezember 2011 17. Januar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Mai 2012	Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. September 2012 18. September 2012	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2012	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	30. Oktober 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. November 2012 20. November 2012	Beratung über die Nutzenbewertung sowie Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken