

über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	6
4. Verfahrensablauf	6
5. Beschluss	9
6. Anhang	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B. Bewertungsverfahren	23
1. Bewertungsgrundlagen	23
2. Bewertungsentscheidung	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2 Nutzenbewertung	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	23
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
2.2.4 Therapiekosten	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1 Stellungnahme der Nordic Pharma GmbH	32

5.2	Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	49
5.3	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	53
5.4	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	56
D.	Anlagen.....	61
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	61
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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® (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) 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

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2012 (BAnz AT 21.01.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tegafur / Gimeracil / Oteracil wie folgt ergänzt:**

Tegafur / Gimeracil / Oteracil

Beschluss vom: 20. Dezember 2012
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2012
BAnz AT 30.01.2013 B4

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin:

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

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

Anzahl: ca. 10500 bis 12000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. 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: 7. September 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)

Teysuno® darf nur durch einen qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit antineoplastischen Arzneimitteln hat (Fachärztin/ Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) oder auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

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

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
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

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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 € ³ ; 23,40 € ⁴]
Cisplatin	46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml	43,13 € [2,05 € ³ ; 1,73 € ⁴]
	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin		
5-Fluorouracil	15,85 € ² 1000 mg	13,38 € [2,05 € ³ ; 0,42 € ⁴]
Cisplatin	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin		
Capecitabin	77,03 € XELODA 150 mg Filmdtabletten; 60 St.	71,82 € [2,05 € ³ ; 3,16 € ⁴]
	451,97 € XELODA 500 mg Filmdtabletten; 120 St.	428,97 € [2,05 € ³ ; 20,95 € ⁴]
Cisplatin	17,46 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 10 ml	15,08 € [2,05 € ³ ; 0,33 € ⁴]
	46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml	43,13 € [2,05 € ³ ; 1,73 € ⁴]
	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]

²Festbetrag

³Rabatt nach § 130 SGB V

⁴Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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. Regelhafte 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.

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					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ ▪ Mannitol 10% ige Inf.-Lsg.⁶ ▪ Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg.⁷	24,41 €	1	13	317 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ ▪ Mannitol 10%ige Inf.-Lsg.⁶ ▪ Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg.⁷	24,41 €	1	13	317 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ ▪ Mannitol 10%ige Inf.-Lsg.⁶ ▪ Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg.⁷	24,41 €	1	17	415 €

⁵Anwendung auf Basis der Fachinformation Cisplatin Teva® (Stand März 2010)

⁶MANNIT 10% Serag Inf.Lsg. Glas; 10x500ml; AVP: 102,36 € (Stand Lauer-Taxe:15. November 2012)

⁷ISOTONISCHE Kochsalzlsg. 0,9% PE-Fl. Infusionslsg.; 10x1000ml; AVP: 47,24 € (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2012)

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	1739,40 €
Cisplatin	2022,80 €
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 (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 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. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben 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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin					
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	5	65	5135 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin					
Capecitabin	keine				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Dezember 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tegafur/Gimeracil/Oteracil

Vom 20. Dezember 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Dezember 2012 (BAnz AT 21.01.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil wie folgt ergänzt:

Tegafur/Gimeracil/Oteracil

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Teysono® 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin:

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

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

Anzahl: ca. 10 500 bis 12 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Teysono® (Wirkstoff: Tegafur/Gimeracil/Oteracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. September 2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf

Teysono® darf nur durch einen qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit antineoplastischen Arzneimitteln hat (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Verordnung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) oder auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.



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

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	1 638 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 1 000 5 000 10 000	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000	65	130 Injektionsflaschen mit 1 000 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	1 000 mg/m ²	2 x 1 800 mg	4 x 150 6 x 500	238	952 Tabletten mit 150 mg 1 428 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

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 € ³ ; 23,40 € ⁴]
Cisplatin	46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml 83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	43,13 € [2,05 € ³ ; 1,73 € ⁴] 77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin		
5-Fluorouracil	15,85 € ² 1 000 mg	13,38 € [2,05 € ³ ; 0,42 € ⁴]
Cisplatin	83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin		
Capecitabin	77,03 € XELODA 150 mg Filmtabletten; 60 St. 451,97 € XELODA 500 mg Filmtabletten; 120 St.	71,82 € [2,05 € ³ ; 3,16 € ⁴] 428,97 € [2,05 € ³ ; 20,95 € ⁴]
Cisplatin	17,46 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 10 ml 46,91 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 50 ml 83,32 € CISPLATIN Teva 1 mg/ml Konzentrat; 100 ml	15,08 € [2,05 € ³ ; 0,33 € ⁴] 43,13 € [2,05 € ³ ; 1,73 € ⁴] 77,80 € [2,05 € ³ ; 3,47 € ⁴]

² Festbetrag³ Rabatt nach § 130 SGB V⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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.



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					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ – Mannitol 10 %ige Inf.-Lsg. ⁶ – Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. ⁷	24,41 €	1	13	317 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ – Mannitol 10 %ige Inf.-Lsg. ⁶ – Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. ⁷	24,41 €	1	13	317 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin					
Cisplatin	Forcierte Diurese ⁵ – Mannitol 10 %ige Inf.-Lsg. ⁶ – Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. ⁷	24,41 €	1	17	415 €

⁵ Anwendung auf Basis der Fachinformation Cisplatin Teva® (Stand März 2010)

⁶ MANNIT 10 % Serag Inf.Lsg. Glas; 10 x 500 ml; AVP: 102,36 € (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2012)

⁷ ISOTONISCHE Kochsalzlg. 0,9 % PE-Fl. Infusionslg.; 10 x 1 000 ml; AVP: 47,24 € (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2012)

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel; Tegafur/Gimeracil/Oteracil in Kombination mit Cisplatin	
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	6 628,44 €
Cisplatin	1 572,09 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin	
5-Fluorouracil	1 739,40 €
Cisplatin	2 022,80 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin	
Capecitabin	6 296,76 €
Cisplatin	2 312,17 €

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 (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 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. Februar 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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1 027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin					
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	5	65	5 135 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	13	1 027 €
zweckmäßige Vergleichstherapie; Capecitabin in Kombination mit Cisplatin					
Capecitabin	keine				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1 343 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Dezember 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2012 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Tegafur/Gimeracil/Oteracil 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. Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung des Arzneimittels nicht vollständig vorgelegt.

Der G-BA hat eine Nutzenbewertung mit Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2012 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- Tegafur, Gimeracil, Oteracil



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tegafur, Gimeracil, Oteracil

Steckbrief

- Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil
- Handelsname: Taysuno®
- Therapeutisches Gebiet: Magenkrebs
- Pharmazeutischer Unternehmer: Nordic Pharma GmbH

Fristen:

- Beginn des Verfahrens: 01.07.2012
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.10.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2012
- Beschlussfassung: Mitte Dezember 2012

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(668.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/) (<http://www.g-ba.de/downloads/>)

91-1033-37/Informationen%20zur%20VT_Tegafur-Gimeracil-Oteracil.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teysuno® (Tegafur, Gimeracil, Oteracil):

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: Mai 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung \(222.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-125/2012-07-01-D-033_Nutzenbewertung_Tegafur-Gimeracil-Oteracil.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-125/2012-07-01-D-033_Nutzenbewertung_Tegafur-Gimeracil-Oteracil.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2012
- Mündliche Anhörung: 06.11.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Tegafur, Gimeracil, Oteracil - 2012-07-01-D-033*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tegafur, Gimeracil, Oteracil - 2012-07-01-D-033* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.11.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 06.11.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil**

Stand: 24.10.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Nordic Pharma GmbH	22.10.2012
vfa – Verband Forschender Arznei-mittelhersteller e. V.	22.10.2012
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.10.2012
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	12.10.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Nordic Pharma GmbH	Hr. Dr. Lützenkirchen Fr. Dr. Kullack
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Drees Hr. Dr. Erdmann
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Fr. Lietz Hr. Dr. Peter

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Nordic Pharma GmbH

Datum	22.10.2012
Stellungnahme zu	Tegafur, Gimeracil, Oteracil / Teysuno® 2012-07-01-D-033
Stellungnahme von	<i>Nordic Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA ist in der Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2012 [2] von der eigenen Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie lt. Schreiben des G-BA vom 01. Juni 2012 [1] abgewichen. Dies betrifft die Berechnung der Zubereitungskosten der Infusionslösung. Wir bitten den G-BA, sich in seiner Nutzenbewertung [2] an seine Ausführungen und Formulierungen der Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie [1] zu halten.	Siehe unten stehende Ausführungen zu den entsprechenden spezifischen Aspekten.
Im Abschnitt „Sonstige GKV-Leistungen“ sind lediglich die parenteralen Zubereitungskosten (nicht vollumfänglich) berücksichtigt. Lt. Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kap., § 9 Abs. 7, [3] sind jedoch bei der Berechnung der Therapiekosten „regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen...“ lt. Fach- und Gebrauchsinformation zu berücksichtigen. Wir bitten den G-BA, diese weiteren Unterschiede lt. Fach- und Gebrauchsinformation, wie in unserem Nutzendossier vom 01. Juli 2012, Modul 3 [4], ausgeführt, zu berücksichtigen. Siehe hierzu auch weitere Ausführungen unten in der „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“.	Siehe unten stehende Ausführungen zu den entsprechenden spezifischen Aspekten. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für die Nutzenbewertung nicht vollständig waren, hat der G-BA das eingereichte Dossier insgesamt bei seiner Entscheidung nicht berücksichtigt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 10 Absatz 2-4	Der G-BA hat in seinem Schreiben vom 01. Juni 2012 [1] als Zweckmäßige Vergleichstherapie Capecitabin oder 5-FU (jeweils in Kombination mit Cisplatin) festgelegt. Dabei wurden für 5-FU die Kosten lt. Hilfstaxe [11] für die Zubereitung der Infusionslösung, entsprechend der Fachinformation, als „regelmäßig bestehender Unterschied“ anerkannt: „Bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen ist der Zuschlag für die Herstellung laut Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen) - aktuell 79 € - als sonstige GKV-Leistung auszuweisen.“[1] In der Nutzenbewertung des G-BA vom 01. Oktober 2012 [2] wird jedoch in die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Hilfstaxe „nicht vollumfänglich herangezogen“. Als Begründung wird angeführt: „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	Wie in der vom Stellungnehmer aus der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt B. 2.2) zitierten Begründung dargelegt, ist nach Auffassung des G-BA eine vollumfängliche Berücksichtigung der Regelungen der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet. Um dennoch die Kosten, die mit der Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung verbunden sind, angemessen zu berücksichtigen, gerade im Vergleich zu einem Arzneimittel, bei dem keine Zubereitungskosten anfallen, wie in dem vorliegenden Fall, soll der Zuschlag für die Herstellung laut Hilfstaxe – aktuell 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung – für die Abbildung der Therapiekosten einbezogen werden.

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kostenerhebung nicht geeignet ist.“ [2]. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar, da sämtliche Angaben und Preisberechnungen in der Nutzenbewertung auf einem momentanen, öffentlich zugänglichen Sachstand beruhen und zukünftige Änderungen sowie individuelle Vereinbarungen nicht berücksichtigt werden können. Zudem weichen diese Ausführungen von der Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [1] ab, in der diese Einschränkungen nicht angeführt werden. (vgl. „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“, Seite 2) Die Berechnung der Zubereitung sollte, wie in der Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 01. Juni 2012 [1], dargestellt, anhand der Hilfstaxe ausgewiesen werden. Grundlage für die Berechnung der Therapiekosten sollten ausschließlich öffentlich zugängliche Quellen sein. Vorgeschlagene Änderung [2] Seite 10 unter Überschrift „sonstige GKV-Leistungen“: „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 79,- € pro applikationsfertiger Zubereitung an.“ Den weiteren Text in diesem Abschnitt bitten wir zu löschen.	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist bei mehreren Alternativen die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt (5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA). In diesem Fall bestehen mit den Kombinationen 5-Fluorouracil/Cisplatin und Capecitabin/Cisplatin therapeutische Alternativen, wonach zu prüfen war, inwieweit das vorgenannte Kriterium zum Tragen kommt. Der diesbezüglichen Bewertung wurden die Therapiekosten für die jeweilige Kombination zugrunde gelegt, unter Berücksichtigung der Arzneimittelkosten sowie des Zuschlages für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung nach Hilfstaxe. Es ist anzumerken, dass es kein festes Dosierungs-Schema für die Anwendung Cisplatin i.R. von 5-FU/Cisplatin bzw. Capecitabin /Cisplatin gibt. Die Dosierung von Cisplatin erfolgt aufgrund seiner Nebenwirkung ggf. patientenindividuell. Sowohl eine Dosisreduktion als auch das Absetzen von Cisplatin während der Kombinationstherapie sind ggf. notwendig. Daher wurde lediglich für die Darstellung

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Kosten die Therapieanwendung standardisiert auf 1 Jahr hochgerechnet und auf das Therapieschema von 5-FU/Cisplatin der Zulassungsstudie von Tegafur/Gimeracil/Oteracil abgestellt. Das Schema ist ausschließlich für eine standardisierte Abbildung der Jahrestherapiekosten gewählt worden und trifft keine medizinische Aussage über das in der Praxis anzuwendende Dosierschema bzw. die Behandlungsdauer. Im Ergebnis war angesichts der jeweiligen Therapiekosten eine Festlegung auf eine der beiden Therapieoptionen in Bezug auf oben genanntes Kriterium nicht angezeigt, weshalb beide Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden sind. Die vom Stellungnehmer adressierte angebliche Abweichung der Ausführungen in der Nutzenbewertung gegenüber der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nachvollziehbar. In beiden Fällen ist der Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung nach Hilfstaxe herangezogen worden, entsprechend der Darlegung der Therapiekosten in der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt B 2.2). Es wurden jedoch nicht alle Regelungen der Hilfstaxe, im Sinne einer vollumfänglichen Bezugnahme auf die Hilfstaxe, herangezogen.

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 Absatz 1	Lt. Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kap., § 9, Abs. 7 [3] ergeben sich auf Basis der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien regelhafte weitere unterschiedliche zusätzliche notwendige GKV-Leistungen, die bei der Berechnung der Therapiekosten zu berücksichtigen sind. Hier ist besonders zu beachten, dass lt. Fachinformation bei der Anwendung von Teysuno® im Vergleich zu Capecitabin oder 5-FU mehrere zusätzliche Kosten entstehen. Vorgeschlagene Änderung: Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen lt. Nutzendossier Teysuno® Modul 3, S. 33f [4]: ... „Zusätzlich ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen für die Anwendung von Teysuno® [5], 5-FU [6], Capecitabin [7] und Cisplatin [8,9] zusätzliche GKV-Leistungen, die zu berücksichtigen sind. Die Pauschale für eine „Konsultation“ und „Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h“ fällt pro intravenöse (i. v.) Applikation über 2 Stunden an. Für eine Therapie mit S-1/Cisplatin wurde die Pauschalen einmal in jedem der sechs Zyklen, in denen Cisplatin (i. v.) verabreicht wurde, entsprechend berechnet.	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. Regelhafte 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. Für die Anwendung von 5-FU/Cisplatin bzw. Capecitabin/Cisplatin

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Bei der Behandlung mit 5-FU/Cisplatin wurde von jährlich 13 Zyklen mit jeweils fünf Behandlungstagen für 5-FU sowie von einem Behandlungstag für Cisplatin ausgegangen. Die Pauschalen fallen pro Gabe der Zytostatika an, so dass für das Therapieregime insgesamt die Pauschalen 65x pro Jahr anfallen (5*5-FU +/-Cisplatin*13 Zyklen = 65 Anwendungen). • Für das Therapieregime mit Capecitabin/Cisplatin wurden die Pauschalen einmal in jedem der 17 Zyklen, in denen Cisplatin (i. v.) verabreicht wird, berechnet. Die Fachinformationen von 5-FU medac 50 mg/ml und Cisplatin-Lösung sehen vor und während der Therapie die Durchführung eines vollständigen Blutbildes sowie die Bestimmung der Leber- und Nierenwerte vor. [6,8,9] • Bei den Therapieregimes mit Cisplatin wurden die zusätzlichen Leistungen pro i. v.-Applikation angesetzt. • Bei dem Therapieregime 5-FU/Cisplatin fallen diese Leistungen einmal pro Zyklus an. • Da die obenstehenden Laborparameter vor und während der Therapie überprüft werden müssen, ist die Anzahl der Leistungen pro Patient und Jahr um den Faktor 1 höher als	gibt es kein festes Dosierungs-Schema für Cisplatin. Gerade die Anwendung von Cisplatin erfolgt aufgrund seiner Nebenwirkung ggf. patientenindividuell. Eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Cisplatin während der Kombinationstherapie sind ggf. notwendig. Lediglich für die Darstellung der Kosten wurde die Therapieanwendung standardisiert auf 1 Jahr hochgerechnet. Aus medizinischer Sicht wird keine dieser Zweifachkombinationen durchgängig 1 Jahr lang gegeben werden. Auch die Berücksichtigung des Therapieschemas von 5-FU/Cisplatin aus der Zulassungsstudie von Tegafur/Gimeracil/Oteracil erfolgte als eine theoretisch mögliche Variante der praktischen Anwendung dieser Kombination. Das Schema ist ausschließlich für eine standardisierte Abbildung der Jahrestherapiekosten gewählt worden und trifft keine Aussage über das in der medizinischen Praxis anzuwendende Dosierschema bzw. die Behandlungsdauer. 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.

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die entsprechende Anzahl an Jahreszyklen (Tabelle s. unten). Zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydratation muss bei einer Cisplatin-Gabe eine Prä- und Postmedikation mit einer 5%igen Glucose-Lösung oder isotonischen Natriumchlorid-Lösung (NaCl) erfolgen [8,9]. Neben der zu gewährleistenden Hydratation ist bei einer Flüssigkeitsretention größer oder gleich 1.000 ml eine ausreichende Diurese sicherzustellen [8,9]. In der Praxis wird eine Diurese standardmäßig angewandt, so dass die Leistung daher für die gesamte Zielpopulation angesetzt wurde. • Gemäß der Fachinformation von Cisplatin-Lösung [8] werden für die Prä- und Posthydratation zwischen 2,5 l/m² und 5,0 l/m² NaCl gegeben. Für die Berechnung des durchschnittlichen Verbrauch (l/m²) wurde der Mittelwert aus 2,5l und 5,0l (=3,75 l) und der standardisierte Wert der WHO-Methodik von 1,8 m² [21] verwendet. Hieraus ergibt sich eine durchschnittliche Menge der Hydratations-Lösung von 6,75 l ($3,75 \text{ l/m}^2 \cdot 1,8 \text{ m}^2 = 6,75 \text{ l}$) je Cisplatin-Gabe. • Für die Berechnung einer (forcierten) Diurese wurden die Angaben aus der Fachinformation von Cisplatin entnommen [8]: 20 %iges D-Mannitol (8 g/m² = 40 ml/m²) als i. v.-Applikation. Für die Berechnung des durchschnittlichen Volumens der D-Mannitol-Lösung wurde der von der WHO	Diesem Einwand des Stellungnehmers wird gefolgt. Die forcierte Diurese steht in einem direkten Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels und es besteht ein diesbezüglicher regelhafter Unterschied in der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation. Die Kosten für die forcierte Diurese wurden als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in den Beschluss (siehe Abschnitt A) aufgenommen.

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	festgelegte Standardwert von 1,8 m² verwendet [21]. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche D-Mannitol-Menge von 72 ml (40 ml/m² * 1,8 m² = 72 ml) je Cisplatin-Gabe. Für die Zubereitung der applikationsfertigen Lösung aus dem Fertigarzneimittel 5-FU und Cisplatin fallen zusätzliche Kosten für die GKV an. Die Notwendigkeit der Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung durch die Apotheke ergibt sich aus den Fachinformationen zu 5-FU und Cisplatin [6,8,9]: • Zur Erfüllung dieser Anforderungen wird die Herstellung in Apotheken mit entsprechender Ausstattung durchgeführt und nach Hilfstaxe Anlage 3 [11] berechnet. Die Zubereitungskosten der Infusionslösung wurden entsprechend der Therapieregime für jede Cisplatin- und 5-FU-Gabe veranschlagt:	

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	S-1/Cisplatin: Einmal pro Zyklus für Cisplatin über 6 Zyklen = 6 Zubereitungen 5-FU/Cisplatin: Fünfmal pro Zyklus für 5-FU über 13 Zyklen = 65 Zubereitungen Einmal pro Zyklus für Cisplatin über 13 Zyklen = 13 Zubereitungen Capecitabin/Cisplatin: Einmal pro Zyklus für Cisplatin über 17 Zyklen = 17 Zubereitungen	

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit <table><tr><th>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th><th>Kosten pro Einheit in Euro</th></tr><tr><td>Konsultationspauschale (EBM 01436)</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h (EBM 1510)</td><td>49,77</td></tr><tr><td>Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung (EEBM 32122)</td><td>1,10</td></tr><tr><td>Alkalische Phosphatase(EBM 32068)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Bilirubin gesamt (EBM 32058)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>GOT (EBM 32069)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>GPT (EBM 32070)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Kreatinin (EBM 32066)</td><td>0,25</td></tr><tr><td>Hydratation mit NaCl 0,9 %</td><td>24,30</td></tr><tr><td>D-Mannitol</td><td>2,67</td></tr><tr><td>Zubereitung der applikationsfertigen Lösung</td><td>79,00</td></tr></table> Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab herangezogen [10]. Die berücksichtigten EBM-Ziffern sind in Klammern hinter der Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung aufgeführt (Tabelle 3-15). Die Bewertung der Punkte erfolgte mit einem Punktwert von 3,5048 Cent. [10]	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Konsultationspauschale (EBM 01436)	1,75	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h (EBM 1510)	49,77	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung (EEBM 32122)	1,10	Alkalische Phosphatase(EBM 32068)	0,25	Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25	GOT (EBM 32069)	0,25	GPT (EBM 32070)	0,25	Kreatinin (EBM 32066)	0,25	Hydratation mit NaCl 0,9 %	24,30	D-Mannitol	2,67	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	79,00	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.
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro																									
Konsultationspauschale (EBM 01436)	1,75																									
Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h (EBM 1510)	49,77																									
Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung (EEBM 32122)	1,10																									
Alkalische Phosphatase(EBM 32068)	0,25																									
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25																									
GOT (EBM 32069)	0,25																									
GPT (EBM 32070)	0,25																									
Kreatinin (EBM 32066)	0,25																									
Hydratation mit NaCl 0,9 %	24,30																									
D-Mannitol	2,67																									
Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	79,00																									

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Berechnung der Hydratation und forcierten Diurese wurden die preisgünstigsten Infusionslösungen der Lauer-Taxe gewählt (12.06.2012). Die Preise können jedoch je nach Verpackung und Anschluss des Infusionssystems geringfügig variieren. - Hydratation: Natrium-Chlorid NACL 0,9 % CF Stopfen, 2x5000 ml (PZN 4512091): Taxe-VK: 36,02 €/10.000 ml = 3,60 €/1.000 ml = 3,60 €/l Durchschnittlicher Verbrauch von 6,75 l, Kosten pro Einheit: 3,60 €/l * 6,75 l = 24,30 € - Forcierte Diurese: D-Mannitol MANNIT 20 % Serag, 10x250ml (PZN 1836663): Taxe-VK: 101,27 € - 5,06 € (Apothekenrabatt) - 3,51 € (Herstellerrabatt) = 92,70 €/ 2.500 ml, Durchschnittlicher Verbrauch von 72 ml, Kosten pro Einheit: 72 ml/2500 ml = 34,7 92,70 €/34,7 = 2,67 € für 72 ml Die Abrechnung der Zubereitung der applikationsfertigen Lösung erfolgt nach Hilfstaxe Anlage 3 Teil 2 in der aktuell gültigen Fassung vom 1.3.2012 für Zytostatika mit 79 € pro Zubereitung [11]. Somit ergeben sich die in der folgenden Tabelle aufgeführten zusätzlichen Kosten für die sonstigen GKV-Leistungen [4, S. 36 ff]:	

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Forts. Seite 12 - 14)	

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																														
	<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th><th>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th></tr><tr><td rowspan="14">S-1 in Kombination mit Cisplatin</td><td colspan="3">Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Konsultationspauschale</td><td>10,51</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h</td><td>298,61</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung</td><td>7,70</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Alkalische Phosphatase</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Bilirubin gesamt</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GOT</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GPT</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Kreatinin</td><td>1,75</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Hydratation NaCl 0,9 %</td><td>145,80</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>D-Mannitol</td><td>16,02</td></tr><tr><td colspan="3">Zusatzleistungen durch die Apotheke</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Zubereitung der applikationsfertigen Lösung</td><td>474,00</td></tr><tr><td colspan="2">Summe</td><td>961,39</td></tr></table>				Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	S-1 in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt			Zielpopulation	Konsultationspauschale	10,51	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	298,61	Zielpopulation	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	7,70	Zielpopulation	Alkalische Phosphatase	1,75	Zielpopulation	Bilirubin gesamt	1,75	Zielpopulation	GOT	1,75	Zielpopulation	GPT	1,75	Zielpopulation	Kreatinin	1,75	Zielpopulation	Hydratation NaCl 0,9 %	145,80	Zielpopulation	D-Mannitol	16,02	Zusatzleistungen durch die Apotheke			Zielpopulation	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	474,00	Summe		961,39
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro																																																
S-1 in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt																																																		
	Zielpopulation	Konsultationspauschale	10,51																																																
	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	298,61																																																
	Zielpopulation	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	7,70																																																
	Zielpopulation	Alkalische Phosphatase	1,75																																																
	Zielpopulation	Bilirubin gesamt	1,75																																																
	Zielpopulation	GOT	1,75																																																
	Zielpopulation	GPT	1,75																																																
	Zielpopulation	Kreatinin	1,75																																																
	Zielpopulation	Hydratation NaCl 0,9 %	145,80																																																
	Zielpopulation	D-Mannitol	16,02																																																
	Zusatzleistungen durch die Apotheke																																																		
	Zielpopulation	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	474,00																																																
	Summe		961,39																																																

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
	<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th><th>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</th></tr><tr><td rowspan="14">5-FU in Kombination mit Cisplatin</td><td colspan="3">Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Konsultationspauschale</td><td>113,91</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h</td><td>3.234,93</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung</td><td>15,40</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Alkalische Phosphatase</td><td>3,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Bilirubin gesamt</td><td>3,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GOT</td><td>3,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GPT</td><td>3,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Kreatinin</td><td>3,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Hydratation NaCl 0,9 %</td><td>315,90</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>D-Mannitol</td><td>34,71</td></tr><tr><td colspan="3">Zusatzleistungen durch die Apotheke</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Zubereitung der applikationsfertigen Lösung</td><td>6.162,00</td></tr><tr><td colspan="2">Summe</td><td>9.894,35</td></tr></table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	5-FU in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt			Zielpopulation	Konsultationspauschale	113,91	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	3.234,93	Zielpopulation	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	15,40	Zielpopulation	Alkalische Phosphatase	3,50	Zielpopulation	Bilirubin gesamt	3,50	Zielpopulation	GOT	3,50	Zielpopulation	GPT	3,50	Zielpopulation	Kreatinin	3,50	Zielpopulation	Hydratation NaCl 0,9 %	315,90	Zielpopulation	D-Mannitol	34,71	Zusatzleistungen durch die Apotheke			Zielpopulation	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	6.162,00	Summe		9.894,35	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro																																														
5-FU in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt																																																
	Zielpopulation	Konsultationspauschale	113,91																																														
	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	3.234,93																																														
	Zielpopulation	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	15,40																																														
	Zielpopulation	Alkalische Phosphatase	3,50																																														
	Zielpopulation	Bilirubin gesamt	3,50																																														
	Zielpopulation	GOT	3,50																																														
	Zielpopulation	GPT	3,50																																														
	Zielpopulation	Kreatinin	3,50																																														
	Zielpopulation	Hydratation NaCl 0,9 %	315,90																																														
	Zielpopulation	D-Mannitol	34,71																																														
	Zusatzleistungen durch die Apotheke																																																
	Zielpopulation	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	6.162,00																																														
	Summe		9.894,35																																														

Stellungnehmer: Nordic Pharma GmbH

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<table><tr><td rowspan="14">Capecitabin in Kombination mit Cisplatin</td><td colspan="3">Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Konsultationspauschale</td><td>29,79</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h</td><td>846,06</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung</td><td>19,80</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Alkalische Phosphatase</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Bilirubin gesamt</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GOT</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>GPT</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Kreatinin</td><td>4,50</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Hydratation NaCl 0,9 %</td><td>413,10</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>D-Mannitol</td><td>45,39</td></tr><tr><td colspan="3">Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt</td></tr><tr><td>Zielpopulation</td><td>Zubereitung der applikationsfertigen Lösung</td><td>1.343,00</td></tr><tr><td colspan="2"><u>Summe</u></td><td><u>2.719,64</u></td></tr></table>	Capecitabin in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt			Zielpopulation	Konsultationspauschale	29,79	Zielpopulation	Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	846,06	Zielpopulation	Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	19,80	Zielpopulation	Alkalische Phosphatase	4,50	Zielpopulation	Bilirubin gesamt	4,50	Zielpopulation	GOT	4,50	Zielpopulation	GPT	4,50	Zielpopulation	Kreatinin	4,50	Zielpopulation	Hydratation NaCl 0,9 %	413,10	Zielpopulation	D-Mannitol	45,39	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt			Zielpopulation	Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	1.343,00	<u>Summe</u>		<u>2.719,64</u>	
Capecitabin in Kombination mit Cisplatin	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt																																												
	Zielpopulation		Konsultationspauschale	29,79																																									
	Zielpopulation		Ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge >2 h	846,06																																									
	Zielpopulation		Vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	19,80																																									
	Zielpopulation		Alkalische Phosphatase	4,50																																									
	Zielpopulation		Bilirubin gesamt	4,50																																									
	Zielpopulation		GOT	4,50																																									
	Zielpopulation		GPT	4,50																																									
	Zielpopulation		Kreatinin	4,50																																									
	Zielpopulation		Hydratation NaCl 0,9 %	413,10																																									
	Zielpopulation		D-Mannitol	45,39																																									
	Zusatzleistungen durch den behandelnden Arzt																																												
	Zielpopulation		Zubereitung der applikationsfertigen Lösung	1.343,00																																									
	<u>Summe</u>		<u>2.719,64</u>																																										

Literaturverzeichnis

1. Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie, Schreiben des G-BA an Nordic Pharma vom 01. Juni 2012
2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil vom 01. Oktober 2012
3. Verfahrensordnung des G-BA 3. Auflage, 5. Kapitel in der Fassung vom 17. August 2012
http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf
4. Nutzendossier Teysuno®, Modul 3, vom 22. Juni 2012
5. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Teysuno® 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln; Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg; Stand der Information Februar 2012
6. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 5-FU medac 50 mg/ml; Stand der Information Dezember 2010
7. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xeloda®; Stand der Information Juni 2011
8. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information März 2010
9. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cisplatin Ribosepharm, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information März 2009
10. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 2012. Kassenärztliche Bundesvereinigung. <http://www.kbv.de/ebm2012/ebmgesamt.htm>
11. Hilfstaxe Ergänzungsvereinbarung 2009

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2012
Stellungnahme zu	Tegafur, Gimeracil, Oteracil / Teysuno®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Am 1. Oktober 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Website seine Nutzenbewertung für Tegafur, Gimeracil, Oteracil (Teysono®) von Nordic Pharma für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen bei Gabe in Kombination mit Cisplatin veröffentlicht. Die Vergleichstherapie bestand in einer Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Hierin kommt der G-BA zum Ergebnis, dass es aufgrund unvollständiger Nachweise für die Nutzenbewertung keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tegafur, Gimeracil, Oteracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Der G-BA habe den Hersteller dazu aufgefordert, die Nachweise vollständig einzureichen. In den Seiten des G-BA ist seine eigene Nutzenbewertung zu Tegafur, Gimeracil, Oteracil enthalten. Zusätzlich hierzu wird ein weiteres Dokument veröffentlicht, das sich auf die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Anwendung der in der Verfahrensordnung genannten Kriterien (5. Kapitel § 6 VerfO) bezieht. Dieses Dokument enthält auch eine Synopse zur Recherche und zur hierdurch identifizierten Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wurden Cochrane Reviews, sonstige systematische Reviews und HTAs sowie Leitlinien zur Behandlung des Magenkrebses herangezogen. Die G-BA-Seiten im Internet enthalten keine weitergehenden Angaben zum Dossier zur Nutzenbewertung. Bemerkenswerterweise ist das nach Aussage des G-BA nicht vollständige Dossier des Herstellers bisher nicht auf den Internetseiten des G-BA ein-	Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise für die Nutzenbewertung nicht vollständig waren, hat der G-BA das eingereichte Dossier insgesamt bei seiner Entscheidung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gestellt. Im Weiteren wird auf zwei Punkte detaillierter Stellung genommen.	
Nutzenbewertung durch G-BA Das erste Mal behält sich der G-BA die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels, das kein Orphan Drug ist, selbst vor. Eine Beauftragung des IQWiG ist nicht erfolgt. Aus den zu Verfügung gestellten Informationen wird nicht klar, wie sich die vom G-BA angeführte Unvollständigkeit der eingereichten Nachweise gestaltet. Hierdurch wird auch die Stellungnahme erschwert. Eine Klarstellung zum Ausmaß der formalen Unvollständigkeit mit einer publizierten Liste zu den einzelnen Punkten wäre sowohl für die Stellungnehmenden als auch für den einreichenden pharmazeutischen Unternehmer hilfreich. Sollte überhaupt kein Dossier nach Aufforderung des G-BA eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, da die Stellungnehmenden ausreichend informiert wären. Die Formulierung: <i>„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“</i> ist mehrdeutig und nicht aufschlussreich. Eine nicht vollständige Vorlage von erforderlichen Nachweisen lässt den Rückschluss zu, dass eventuell erforderliche Nachweise eingereicht wurden, diese aber nicht vollständig waren. Wenn dem so wäre, ist zumindest die Publikation dieser unvollständigen erforderlichen Nachweise für eine ziel-	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.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führende und konstruktive Stellungnahme notwendig. Im Falle eines gänzlich fehlenden Dossiers sollte dies auch so in der Nutzenbewertung durch den G-BA, wie weiter oben vorgeschlagen, dezidiert genannt werden.	
Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie Die Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen ein neues Format des G-BA dar, das zumindest hinsichtlich der formalen Nachvollziehbarkeit der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der hierfür angewandten Herleitung inklusive der verwendeten Quellen zu begrüßen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22.10.2012
Stellungnahme zu	Tegafur, Gimeracil, Oteracil/ Teysuno®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Berücksichtigung sonstiger GKV-Leistungen</u> Hilfstaxe Der G-BA hat im Rahmen der Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Hilfstaxe für die Zubereitung der Infusionslösungen nicht vollumfänglich herangezogen, da sie im Gegensatz zur sog. Lauertaxe für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet sei (aufgrund dynamischer Verhandlung, ggf. bestehender Einzelverträge, Regelungsumfang der Hilfstaxe). Dies ist nicht nachvollziehbar. Auch die Hilfstaxe eignet sich zur standardisierten Kostenerhebung für parenterale Zubereitungen. Denn einer standardisierten Kostenerhebung ist immanent, dass sie nur die regelhaft anfallenden Kosten zum Betrachtungszeitpunkt berücksichtigt und abweichende Individualvereinbarungen außer Betracht lässt. Die Hilfstaxe unterliegt dabei sogar einer weitaus geringeren Änderungsdynamik als die Preise der sog. Lauertaxe. Daher sollte die Hilfstaxe für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten der Infusionslösungen auch vollständig herangezogen werden. Zusätzliche ärztliche Leistungen Darüber hinaus sind bei der vergleichenden Kostenbetrachtung von Arzneimitteln mit oraler Darreichungsform gegenüber Arzneimitteln mit intravenöser Darreichungsform zusätzliche Kosten für ärztliche Leistungen für die ambulanten Infusionen in Ansatz	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. 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 notwendi-

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu bringen. Diese Kosten stehen direkt mit der Anwendung von Infusionslösungen unmittelbar in Zusammenhang.	gen 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	12.Oktober.2012
Stellungnahme zu	Tegafur, Gimeracil, Oteracil/Teysuno
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann/ Dr. Ursula Hespelin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie mit einer Kombination aus 2 Zytostatika angemessen?	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, jedoch auch 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. Für weitere Ausführungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf Abschnitt B 2.1 in diesem Dokument verwiesen.

Stellungnahme Nutzenbewertung Teysuno

Für Teysuno wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin festgelegt.

Die Wahl einer Zweifachkombination und nicht einer Dreifachkombination als Vergleichstherapie sollte bei der aktuellen Studienlage und den Empfehlungen zur Therapie eines fortgeschrittenen Magenkarzinoms diskutiert werden.

Zu den am besten untersuchten Polychemotherapieprotokollen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zählt das ECF-Protokoll (Epirubicin, Cisplatin, kontinuierliches 5-Fluorouracil) sowie das DCF-Protokoll mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil.

In der 2008 publizierten Phase-III-REAL-2-Studie (1) wurden das Standard-ECF-Protokoll mit einem Protokoll, in dem Cisplatin durch Oxaliplatin bzw. 5-Fluorouracil durch Capecitabin ersetzt wurde, verglichen. Die Ergebnisse dieser Magenkarzinomstudie mit über 1.000 Patienten zeigen, dass keine Unterlegenheit für Oxaliplatin gegenüber Cisplatin und Capecitabin gegenüber 5-Fluorouracil besteht. Der Arm mit Oxaliplatin und Capecitabin zeigte dabei die höchste Einjahresüberlebensrate mit 47% und ein medianes Gesamt-überleben von 12,2 Monaten.

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie (2) wurde das klassische FLP-Protokoll (5-Fluorouracil/Folinsäure/Cisplatin) mit einem FLO-Protokoll (5-Fluorouracil/Folinsäure/ Oxaliplatin) verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine erhöhte Effizienz für den Oxaliplatinarm mit einem medianen Gesamtüberleben von 13,9 Monaten gegenüber 7,2 Monaten im Cisplatin-Arm bei Patienten älter als 65 Jahre.

Die Wirksamkeit von Taxanen bei der Behandlung von Magenkarzinomen wurde in der Phase-III-V-325-Studie gezeigt (3). Die Kombination von Docetaxel mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zeigte sich gegenüber einer Zweierkombination aus Cisplatin und 5-Fluorouracil nicht nur in der Effektivität überlegen (u.a. medianes Gesamtüberleben 9,2 Monate im DCF-Arm gegenüber 8,6 Monaten im CF-Arm), sondern führte trotz relativ ausgeprägter hämatologischer Toxizität auch zu einer besseren Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten, die die Zweierkombination erhalten hatten.

Die Docetaxel-haltige Dreifachkombination sollte allerdings nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden (4). Modifizierte DCF Schemata verfügen über ein im Vergleich zum klassischen DCF verbessertes Neben-wirkungsprofil ohne Wirksamkeitsverlust (5).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman A. R. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagastic cancer.
N Eng J Med 2008; 358:36-46
2. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R., Rethwisch V., Seipelt G., Homann N., Wilhelm G., Schuch G., Stoehlmacher J., Derigs H.G., Hegewisch-Becker S., Grossmann J., Pauligk C., Atmaca A., Bokemeyer C., Knuth A., Jäger E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435-1442
3. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C., Rodrigues A., Fodor M., Chao Y., Voznyi E., Risse M.-L., Ajani J.-A. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997
4. Moehler M., Al-Batran S.-E., Andus T., Anthuber M., Arends J., Arnold D., Aust D., Baier P., Baretton G., Bernhardt J., Boeing H., Bohle E., Bokemeyer C., Bornschein J., Budach W., Burmester E., Caca K., Diemer W.A., Dietrich C.F., Ebert M., Eickhoff A., Ell C., Fahlke J., Feussner H., Fietkau R., Fischbach W., Fleig W., Flentje M., Gabbert H.E., Galle P.R., Geissler M., Gockel I., Graeven U., Grenacher L., Gross S., Hartmann J.T., Heike M., Heinemann V., Herbst B., Herrmann T., Hocht S., Hofheinz R.D., Hofler H., Hohler T., Holscher A.H., Horneber M., Hubner J., Izbicki J.R., Jakobs R., Jenssen C., Kanzler S., Keller M., Kiesslich R., Klautke G., Korber J., Krause B.J., Kuhn C., Kullmann F., Lang H., Link H., Lordick F., Ludwig K., Lutz M., Mahlberg R., Malfertheiner P., Merkel S., Messmann H., Meyer H.J., Monig S., Piso P., Pistorius S., Porschen R., Rabenstein T., Reichardt P., Ridwelski K., Rocken C., Roetzer I., Rohr P., Schepp W., Schlag P.M., Schmid R.M., Schmidberger H., Schmiegel W.H., Schmoll H.J., Schuch G., Schuhmacher C., Schutte K., Schwenk W., Selgrad M., Sendlers A., Seraphin J., Seufferlein T., Stahl M., Stein H., Stoll C., Stuschke M., Tannapfel A., Tholen R., Thuss-Patience P., Treml K., Vanhoefer U., Vieth M., Vogelsang H., Wagner D., Wedding U., Weimann A., Wilke H., Wittekind C. S3-Leitlinie "Magenkarzinom" - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und oesophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531
5. Lorenzen S., Hentrich M., Haberl C., Heinemann V., Schuster T., Seroneit T., Roethling N., Peschel C., Lordick F. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2007; 18:1673-1679

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoffe Tegafur, Gimeracil, Oteracil

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2012
von 10.20 Uhr bis 10.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Nordic Pharma GmbH:**

Herr Dr. Lützenkirchen

Frau Dr. Kullak

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac:**

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Drees

Beginn der Anhörung: 10.20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Wir befassen uns heute hier mit Tegafur zur Bekämpfung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen. Wir befinden uns am Ende eines Stellungnahmeverfahrens, in dem Stellungnahmen von Nordic Pharma GmbH, vom vfa, vom BPI und von der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH abgegeben worden sind. Ich begrüße für die Firma Nordic Pharma heute hier beim Anhörungsverfahren Herrn Dr. Lützenkirchen und Frau Dr. Kullak. Für den vfa begrüße ich Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios. Für den BPI begrüße ich Frau Lietz und Herrn Dr. Peters und für die Firma medac GmbH begrüße ich Herrn Dr. Erdmann und Herrn Dr. Drees. – Herzlich willkommen zu der heutigen Anhörung!

Zum Verfahren und zum technischen Ablauf: Wir führen in den Anhörungen gemeinhin Wortprotokoll – so auch heute. Deshalb wäre mein Anliegen, wenn Sie gleich vortragen: Bevor Sie Ihre Ausführungen zu Gehör bringen, nennen Sie bitte ins Mikrofon Ihren Namen, damit es für die Stenografen einfacher wird, das am Ende ordnungsgemäß zu protokollieren. Aus den im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingegangenen Stellungnahmen ergibt sich, dass wir es heute im Anhörungsverfahren eigentlich mit zwei Fragestellungen zu tun haben. Zum einen steht die inhaltliche Frage im Mittelpunkt: Wie definieren sich Therapiekosten im engeren, weiteren oder sonstigen Sinne? Und zum anderen haben wir es eher am Rande mit der Frage der Vollständigkeit bzw. Unvollständigkeit des Dossiers zu tun. Das sind die beiden Punkte, die wahrscheinlich im Mittelpunkt der heutigen Anhörung stehen werden, ohne dass ich in irgendeiner Form das präjudizieren möchte, was Sie hier zu Gehör bringen. Mein Vorschlag wäre, dass wir den Stellungnehmern, beginnend mit Nordic Pharma, dann übergehend zu medac und vfa und BPI, zu Beginn die Möglichkeit geben, ihre Belange hier vorzutragen. Mein Anliegen wäre nur: So sehr es für Sie sicherlich verlockend ist, das, was Sie schriftlich vorgetragen haben, hier noch einmal akklamierend im altgriechischen Versmaß vorzutragen, so können Sie jedoch davon ausgehen, dass alle, die hier im Raum sind, das gelesen haben, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben; das heißt also, ich bitte Sie, den Versuch zu unternehmen, das, was Sie an wesentlichen Punkten haben, hier dann noch einmal komprimiert vorzutragen, damit die Bänke auch Gelegenheit haben, entsprechend Fragen zu stellen.

Ich möchte damit beginnen, dass ich der Firma Nordic Pharma GmbH die Gelegenheit gebe, sich zu den im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Belangen hier in der mündlichen Anhörung noch einmal zu äußern. Wer möchte vortragen? – Herr Dr. Lützenkirchen. Als erster spricht dann Herr Dr. Lützenkirchen.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich recht herzlich im Namen von Nordic Pharma bedanken, dass wir hier die Gelegenheit haben, die Stellungnahme zur Nutzenbewertung von unserem Produkt Teysono® abzugeben. Bevor ich darauf eingehe, lassen Sie mich vielleicht ein paar Sätze zum Unternehmen Nordic Pharma sagen. Wir gehören zur Nordic Group. Das ist ein noch junges europäisches Unternehmen, das schwerpunktmäßig Arzneimittel für Spezialbereiche und seltene Erkrankungen vertreibt. Die deutsche Niederlassung wurde 2009 gegründet, und mit zurzeit 13 Mitarbeitern sind wir noch ein sehr kleines Team. Sie erkennen das auch daran, dass wir nur zu Zweit gekommen sind, obwohl wir eigentlich

den Anspruch auf vier Plätze haben. Bei der Gelegenheit möchte ich Ihnen Frau Dr. Kullak neben mir vorstellen. Sie ist verantwortlich als Produktspezialistin für das Arzneimittel Tey-suno®.

Doch nun zu unserer Stellungnahme. Wie Sie wissen – Herr Hecken hat es ja auch gerade erwähnt – haben wir für Tey-suno® ein unvollständiges Dossier eingereicht, im Wesentlichen nur Modul 3. Demzufolge hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung vom 1. Oktober auch nur zu den Aspekten Stellung bezogen, die auch auf der Agenda stehen. Unsere Stellungnahme bezieht sich auf zwei Punkte, die wir in den allgemeinen Anmerkungen formal erklärt haben und in den spezifischen Aspekten genauer begründet haben.

Der erste Punkt: Der G-BA ist in seiner Nutzenbewertung von seinen eigenen Formulierungen in der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen. Wir bitten, die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie auch bezüglich der Therapiekosten in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Der zweite Punkt: Nach der Verfahrensordnung des G-BA Kap. 5 § 9 Abs. 7 sind bei der Berechnung der Therapiekosten Unterschiede in der Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen laut Fach- und Gebrauchsinformation zu berücksichtigen. Dies ist in der Nutzenbewertung vom 1. Oktober des G-BA nicht vollumfänglich geschehen. Wir bitten den G-BA deshalb, diese Unterschiede, wie in den Fach- und Gebrauchsinformationen der betreffenden Arzneimittel angegeben, zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kostenberechnung zu berücksichtigen.

Lassen Sie mich die beiden Punkte kurz begründen. Zum ersten Punkt. Mit Schreiben vom 1. Juni 2012 wurde vom G-BA die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Weiter heißt es:

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen ist der Zuschlag für die Herstellung laut Hilfstaxe – aktuell 79 € – als sonstige GKV-Leistung auszuweisen.

Damit hat der G-BA festgesetzt, dass diese Kosten der Zubereitung laut Hilfstaxe in die Berechnung der Therapiekosten miteinzubeziehen sind. Dies haben wir in Modul 3 natürlich auch getan. In der Nutzenbewertung vom 1. Oktober ist der G-BA jedoch von seiner Formulierung abgewichen. Er schreibt:

Die Hilfstaxe ... wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, ...

In der Nutzenbewertung wird also die Berechnung der Jahrestherapiekosten, die Hilfstaxe, nicht umfänglich herangezogen. Das ist für uns nicht nachvollziehbar, weil der G-BA damit von seiner eigenen Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht. In dem entsprechenden Bescheid, also in der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, heißt es: „Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen ist der Zuschlag ... laut Hilfstaxe ... auszuweisen.“

Und im Nutzendossier ist dann formuliert, dass die

Hilfstaxe ... für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist.

Der G-BA führt als Begründung auch im Nutzendossier an:

Die Hilfstaxe ... 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.

Wir meinen, in allen Nutzendossiers beruhen sämtliche Angaben und Preisberechnungen auf einem momentanen öffentlich zugänglichen Sachstand. Spekulationen über nicht öffentliche Verträge oder zukünftige Änderungen können hier nicht dazu führen, dass der G-BA den momentanen Sachstand nicht anerkennt. Basis muss nach unserer Meinung der öffentliche aktuelle Sachstand sein.

Es kommt auch hinzu, dass wir von dieser Meinungsänderung erst mit Veröffentlichung des Nutzendossiers erfahren haben und es zwischen dem Bescheid zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Veröffentlichung des Nutzendossiers hierüber auch keine Kommunikation gab.

Daher bitten wir den G-BA, in diesem Punkt die betreffende Formulierung zu überdenken. Unser Vorschlag wäre, genau die Formulierung zu verwenden, die der G-BA schon in seinem Schreiben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet hat. Ich zitiere es noch einmal, es lautet: „Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen ist der Zuschlag ... laut Hilfstaxe ... auszuweisen.“

Noch kurz zur Begründung des zweiten Punktes, also der Einbeziehung der weiteren Kosten laut Fach- und Gebrauchsinformation: In der Verfahrensordnung des G-BA heißt es im eben schon erwähnten 5. Kapitel, § 9 Abs. 7:

Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.

Auch das haben wir in unserem Nutzendossier berücksichtigt und in den entsprechenden Kostenvergleich eingearbeitet. Es handelt sich zum Beispiel um Laboruntersuchungen oder genau definierte Begleittherapien. Diese Maßnahmen sind klar in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen beschrieben und sind daher mit der Therapie notwendige Leistungen. Die Unterschiede in den betreffenden Therapiekosten zwischen Teysuno®/Cisplatin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich dabei durch deren Anzahl oder Anwendung.

Zur Anzahl: Capecitabin, also ein Produkt der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hat einen Zyklus von drei Wochen, Teysuno® von vier Wochen. Daher müssen die in den Fachinformation beschriebenen Leistungen 13- bzw. 17-mal pro Jahr berücksichtigt werden. Also hier ergibt sich schon ein Unterschied.

Zur Anwendung: 5-FU muss intravenös 5-mal pro Zyklus gegeben werden. Daher fallen die entsprechenden ärztlichen Leistungen, die direkt mit der Anwendung im Zusammenhang stehen, häufiger an.

Wir bitten den G-BA daher, die dargestellten Unterschiede laut Fachinformation, wie eben in der Verfahrensordnung, 5. Kap. § 9, beschrieben, in die Berechnung der Therapiekosten miteinzubeziehen.

Abschließend möchte ich mich aber auch noch einmal im Namen des ganzen Teams von Nordic Pharma für den fairen Fortgang des Verfahrens und der Kommunikation mit dem G-BA bedanken. Aber wir bitten dies noch einmal zu bedenken, weil dies unserer Meinung nach in die Kostenvergleiche so mit hineingehört. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Lützenkirchen, dass Sie sich für die vernünftige Kommunikation mit dem G-BA bedanken. Es freut mich, wenn das einfach funktioniert. Für ein faires Verfahren braucht sich niemand zu bedanken. Darauf haben Sie einen rechtlichen Anspruch. Ich glaube, das ist unser aller Verpflichtung, das auch zu gewährleisten.

Ich frage jetzt die Bänke: Gibt es nach dem Vortrag von Herrn Dr. Lützenkirchen schon Fragebedarf, oder sollen wir den nächsten Stellungnehmer bitten und dann eine Fragerunde machen, wenn alle durch sind? Oder gibt es jetzt schon Fragen? – Erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich, bevor wir zu den beiden Verbänden kommen, die Vertreter von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Gesellschaft mit beschränkter Haftung, bitten, falls Sie etwas vortragen möchten.

Herr Dr. Erdmann (medac): Nein, danke. Ich möchte nichts ergänzend vortragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nicht. – Dann frage ich vfa und BPI: Möchten Sie noch ergänzend vortragen?

Herr Dr. Dintsios (vfa): Vfa möchte nichts ergänzend vortragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): BPI? – Auch nicht. – So, Feuer frei. Wer möchte? Herr Müller.

Herr Müller: Sie hatten ja den Zuschlag nach Hilfstaxe erwähnt. In der Nutzenbewertung haben wir ja jetzt bei „Sonstige GKV-Leistungen“ unter „Kosten pro Einheit“ jeweils 79 € vorgesehen, auch immer multipliziert mit der Anzahl der Applikationen. Können Sie noch einmal erläutern, warum das aus Ihrer Sicht jetzt nicht dem entspricht, was Sie in der Beratung von uns gehört haben?

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Es entspricht insofern nicht, dass es relativiert wurde und eben das Statement gemacht wurde, es wird nicht vollumfänglich herangezogen. Das ist eigentlich der Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Stoßen Sie sich an dem „von maximal“? Der Betrag von 79 € ist ja eigentlich die Hilfstaxe-Obergrenze.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Ja, es ist die Obergrenze. Aber es ist ja eigentlich auch der Wert, der standardisiert anwendbar ist. Wenn man nun sagt, das kann man nicht heranziehen, weil es einzelne Verträge oder Vorgänge gibt, die nicht öffentlich und

nicht staatlich abgedeckt sind, dann begibt man sich unserer Meinung nach auf das Gebiet der Spekulationen. Ich denke, man muss ja einen Sachstand anerkennen, der nachvollziehbar ist; das sind die 79 € ohne Wenn und Aber, ohne die Relativierung, dass man es nicht vollumfänglich heranziehen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Anmerkungen dazu? – Also, an der Stelle scheiden sich die Geister. Denn es ist natürlich auch nicht ins Blaue hinein erfunden, dass es Individualverträge gibt, die eben abweichende Regelungen treffen; sonst stünde es nicht hier in der entsprechenden Beschlussvorlage.

Es ist klar: Ihr Interesse ist es, ohne das bewerten zu wollen, die 79 € ohne Wenn und Aber zu haben, damit sie nicht mehr Gegenstand von Verhandlungen werden. Aber Faktum ist: Die 79 € sind die nach Hilfstaxe zu zahlende Obergrenze, und daneben existieren Verträge, die eben abweichende Regelungen treffen. Beides ist hier versucht worden in Einklang zu bringen.

Insofern lege ich schon Wert darauf, dass ich jedenfalls aus meiner Position keinen Widerspruch sehe zwischen der Beratung, die durch die Geschäftsstelle erfolgt ist, und dem, was hier steht: Der Betrag 79 € steht da. Er ist nur insoweit eingeschränkt, als darauf hingewiesen wird, es gibt auch andere Regelungen. Aber okay, das wird man am Ende dann entscheiden müssen.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Dazu habe ich noch eine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Selbstverständlich.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Sie wenden auch in anderen Dossiers, in unserem ja auch, Festbeträge an, wobei die Festbeträge ja auch nicht den tatsächlichen Preis widerspiegeln. In dem Punkt wird ja dann auch nicht relativiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es Fragen? – Frau Dr. Faber, bitte schön.

Frau Dr. Faber: Wir als Patientenvertretung sind ja besonders an dem Nutzen oder Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels interessiert. Hier war ja nun keine richtige Nutzenbewertung möglich. Deshalb möchte ich Sie fragen, warum Sie das nicht unterstützt haben und warum Sie kein Modul 4 eingereicht haben.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Ja, das hat generell strategische Gründe, dass wir das nicht getan haben. Aber Sie können davon ausgehen, dass wir meinen, der Preiswettbewerb im Pharmamarkt funktioniert. Wir wollten uns jetzt nicht generell von bestehenden Produkten abheben, was das Preisverfahren betrifft. Das heißt nicht, dass wir aus unserer Sicht keinen Zusatznutzen haben. Der Zusatznutzen ist bloß formal natürlich nicht festgestellt, weil wir das entsprechende Dossier nicht eingereicht haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Da haben Sie mich irgendwie überholt. Das habe ich nicht verstanden und würde Sie bitten, es noch einmal auszuführen. Ich verstehe es auch nicht vor dem Hintergrund, dass Sie ja in Schottland ein Dossier beim SMC eingereicht haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell liest auch internationale Literatur. Vorsicht!

[Heiterkeit]

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Ja, gut, ich kenne jetzt das Dossier aus Schottland nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell könnte es vielleicht vortragen.

[Heiterkeit]

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Die Verfahren sind in den einzelnen Nationen ja sehr unterschiedlich. Wir haben uns entschlossen, dieses ganze Verfahren in Deutschland nicht vollständig durchzuführen. Wie gesagt: Wir bewegen uns hier in einem Preisrahmen – das wollen wir auch –, der durch den Wettbewerb vorgegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also ist es eine unternehmensstrategische, ökonomische Entscheidung, die wir auch nicht zu bewerten haben.

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Ausführungen und die Beantwortung der Fragen. Die Antworten werden wir im Rahmen der Auswertung der heutigen Anhörung gewichten und bewerten. Wir hoffen auf weiterhin gute, erfreuliche Zusammenarbeit. Man trifft sich ja häufiger hier bei zukünftigen Verfahren. Sie merken, dass wir in den Anhörungen versuchen, mit der gebotenen Akkuratess, aber gleichwohl nicht allzu formalistisch mit den Dingen umzugehen.

Danke schön und gute Heimfahrt!

Herr Dr. Lützenkirchen (Nordic Pharma): Auch von mir vielen Dank!

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke.

Schluss der Anhörung: 10.42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V

Vorgang: Teysuno (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

Stand: 09.08.2011

Indikation für die Recherche: fortgeschrittenes Magenkarzinom
Berücksichtigte Wirkstoffe: Capecitabin, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Oxaliplatin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Carmustin, Irinotecan

Systematische Recherche: Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Magenkarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am **29.07.2011** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **180** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **14** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Cochrane Reviews	
Wagner Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064. <i>ältere Publikation</i> Wagner Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol 2006; 24 (18): 2903-9.	Ergebnisse zum Gesamtüberleben: • Stat sign. Vorteil für Kombinationschemotherapie vs. Monotherapie HR 0,82 (95% KI: 0,74-0,90, p=0,00003, I²=7%, aus 13 RCTs) • Stat sign. Vorteil für Chemotherapie vs. Best Supportive Care HR 0,37 (95% KI: 0,24-0,55, p<0,00001, I²=40%, aus 3 RCTs) • Stat sign. Vorteil für 5-FU/Cisplatin/Anthracyclin vs. 5-FU/Cisplatin Kombinationen ohne Anthracyclin HR 0,77 (95% KI: 0,62-0,95, p=0,016, I²=0%, aus 3 RCTs) • Stat sign. Vorteil für 5-FU/Cisplatin/Anthracyclin vs. 5-FU/Anthracyclin Kombinationen ohne Cisplatin HR 0,82 (95% KI: 0,73-0,92, p=0,00069, I²=28% aus 7 RCTs) • Keine stat. sign. Differenz für Irinotecan-haltige Chemotherapie vs. Irinotecan-freie Chemotherapie HR 0,86 (95% KI: 0,73-1,02, p=0,087, I²=0% aus 4 RCTs) • Keine stat. sign. Differenz für Docetaxel-haltige Chemotherapie vs. Docetaxel-freie Chemotherapie HR 0,93 (95% KI: 0,75-1,15, p=0,50, I²=38% aus 3 RCTs) (keine stat. sign. Unterschiede bei weiteren Zielkriterien) • Keine stat. sign. Differenz für Chemotherapien mit Capecitabin vs. mit 5-FU i.v. HR 0,85 (95% KI: 0,65-1,11, p=0,23 aus 1 Studie) (Stat. sign. Vorteil für Capecitabin beim Response, kein stat. sign. Vorteil bei PFS) • Keine stat. sign. Differenz für Chemotherapien mit Oxaliplatin vs. mit Cisplatin HR 0,82 (95% KI: 0,47-1,45, p=0,50 aus 1 Studie) • Schlussfolgerung der Autoren: Chemotherapie verbessert das Überleben vs. Best Supportive Care. Kombinationschemotherapie verbessert das Überleben vs. Monotherapie mit 5-FU. Alle Patienten sollten auf HER-2 Status getestet werden und Trastuzumab sollte der Standardbehandlung mit Fluoropyrimidin/Cisplatin zugefügt werden. Zwei oder drei Wirkstoffe enthaltende Kombichemotherapie mit 5-FU, Cisplatin mit oder ohne Anthracyclin, sowie Irinotecan oder Docetaxel-haltige Therapien sind geeignete Optionen für HER-2 negative Patienten.

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
Montagnani Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer 2011 ; 14 (1): 50-5	Syst. Review mit einer Meta-Analyse zum Vergleich zwischen Cisplatin- und Oxaliplatin-basierten Chemotherapien. Eingeschlossen: 3 RCTs (davon Al-Batran 2008 berücksichtigt im Cochrane Review von Wagner 2010, Cunningham 2008 (ausgeschlossen bei Wagner 2010 aufgrund einer erweiterten Indikation) und Popov 2008 (Phase II, N=62). Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben bei Oxaliplatin vs. Cisplatin aus 3 RCTs mit HR 0,88 (0,78-0,99, p=0,04, I²=30%). Anmerkung FBMed: Die Studie von Popov 2008 ist hierbei die einzige mit einem stat. sign. Ergebnis HR 0,65 (0,39-0,95) und wird in der Meta-Analyse mit 7% gewichtet, während die Studie von Al-Batran 2008 im Cochrane Review von Wagner 2010 berücksichtigt und die Studie von Cunningham 2008 ausgeschlossen wird. Der zusätzliche Erkenntnisgewinn ist somit limitiert.
Wang Irinotecan-involved regimens for advanced gastric cancer: a pooled-analysis of clinical trials. World J Gastroenterol 2010; 16 (46): 5889-94	Syst. Review mit einer Meta-Analyse zum Vergleich zwischen Irinotecan-haltigen Chemotherapien vs. Irinotecan-freien Chemotherapien. Eingeschlossen: 4 RCTs (Anmerkung FBMed: 1 davon kein RCT im engeren Sinne), Keine stat. sign. Differenz zwischen den Studienarmen. Nur 2 der 4 RCTs in die Meta-Analyse zum Gesamtüberleben eingeschlossen. Andere 2 Studien nur deskriptiv beschrieben (ebenfalls keine sign. Unterschiede). Anmerkung FBMed: 3 Studien wurden im Cochrane Review von Wagner 2010 eingeschlossen. 1 Studie ist kein RCT (bei Wagner 2010 ausgeschlossen). Es ergibt sich kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn.
National Horizon Scanning Centre (NHSC). S-1 for advanced gastric cancer - first line therapy. 2008	Genannte Komparatoren von Teysuno: - Operation – subtotale oder totale Gastrektomie - Zytotoxische Chemotherapie-Kombinationen: - Cisplatin/ 5-FU; - Epirubicin/Cisplatin/5-FU; - Mitomycin/Cisplatin/5-FU; - Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin; - Docetaxel/Cisplatin/5-FU; - Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin.

Leitlinien	
Moehler: S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ –	Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL) Z Gastroenterol 2011; 49: 461–531	stellt keine Kontraindikation dar. (GoR A, LoE 1b) <i>Vorgehen bei Tumoren ohne HER-2-Überexpression</i> • Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie mit 5-FU bzw. oralen Fluoropyrimidinen in Bezug auf die Überlebenszeit signifikant überlegen. (LoE 1a) Indiziert ist eine systemische Platin/Fluoropyrimidin-haltige Kombinationstherapie. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. (LoE 1a) • Eine Dreifachkombination mit Cisplatin/5-FU und Docetaxel (DCF) führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachtherapie mit Cisplatin/5-FU zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil, ist jedoch mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. (LoE 1b) Die Docetaxel-haltige Dreifachkombination (DCF) sollte daher nur Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbidität angeboten werden. (GoR B, LoE 1b) • Oxaliplatin hat eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit, die Toxizitätsprofile sind jedoch unterschiedlich. (LoE 1b-) Die Therapieentscheidung zwischen diesen beiden Substanzen sollte deshalb die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigen. (GoR B, LoE 1b-) • Capecitabin zeigt eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit. (LoE 1a) Die orale Gabe von Capecitabin kann Patienten mit ausreichender Nierenfunktion und guter Compliance anstatt der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion (wie z. B. bei ECF) angeboten werden. (GoR B, LoE 1a) • Im Rahmen von 5-FU-basierten Kombinationstherapien zeigt Irinotecan eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit. (LoE 1a-) Eine Irinotecan/Fluoropyrimidin -basierte Kombinationstherapie kann Patienten angeboten werden, bei denen aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu einer platinhaltigen Kombination sinnvoll ist. (GoR B, LoE 1a-) <i>Vorgehen bei HER-2-überexprimierenden/-amplifizierenden Tumoren</i> • Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER-2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin). (LoE 1b)
Allum / Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of	• Palliative Kombinationschemotherapie für lokal fortgeschrittene und/oder metastasierte Zustände ist vorteilhaft hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Überleben. (GoR: A, LoE: Ia)

Great Britain and Ireland / British Society of Gastroenterology / British Association of Surgical Oncology Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011 Online First	Hintergrund: Epirubicin/Cisplatin/5-FU und Cisplatin/5-FU waren bisher die üblichen Chemotherapien in UK. Docetaxel-basierende Therapien sind aktuell nicht zugelassen in UK (Verweis auf stärkere Nebenwirkungen). Für Patienten in einem adäquaten Zustand mit inoperablen Tumoren sollte eine Kombinationschemotherapie mit Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin oder Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin erwogen werden (Anmerkung FBMed: basierend auf der Studie von Cunningham 2008, siehe hierzu den Kommentar zu Mackenzie 2010). • Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin/Fluoropyrimidin sollte erwogen werden bei Patienten mit HER2-positiven Tumoren aufgrund der Vorteile beim Gesamtüberlegen und krankheitsfreien Überleben. (GoR: A, LoE: Ib) • Der Einsatz anderer zielgerichteter Wirkstoffe sollte auf klinische Studien begrenzt werden. (GoR: B) • Second-line Irinotecan liefert geringfügige Überlebensvorteile vs. Best Supportive Care (ist jedoch aktuell nicht durch NICE zugelassen) Anmerkung FBMed: Recherche und Erstellung nicht hinreichend nachvollziehbar.
Mackenzie/ Cancer Care Ontario (CCO) Systemic Therapy for Advanced Gastric Cancer 2010	• Ein Platin-Wirkstoff soll in jeder Kombinationschemotherapie enthalten sein, um das Überleben verbessern. • Orales Capecitabin wird dem i.v. 5-FU präferiert (innerhalb einer Kombinationstherapie wird z.B. Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin dem Epirubicin/Cisplatin/5-FU präferiert). Kommentar der Autoren: diese Empfehlung basiert auf Ergebnissen einer Meta-Analyse* aus 2 RCTs, die einen sign. Vorteil beim Überleben gezeigt haben. ECF ist der Versorgungsstandard in Ontario und ist daher der meist relevante Komparator in diesem Zusammenhang. Die Gastrointestinal Cancer Disease Site Group erkennt jedoch auch an, dass andere Optionen wie Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Capecitabin und Docetaxel/Cisplatin/5-FU ein vergleichbares Evidenzniveau zu Epirubicin/Cisplatin/5-FU aufweisen. *Anmerkung FBMed: Es handelt sich (voraussichtlich) um die gepoolte Meta-Analyse von Okines 2009 zu 2 RCTs sind Kang 2009 (berücksichtigt im Cochrane Review von Wagner 2010, Vergleich zwischen Capecitabin/Cisplatin vs. 5-FU/Cisplatin) und Cunningham 2008 (ausgeschlossen im Cochrane Review von Wagner 2010 aufgrund einer breiteren Indikation der ösophagogastrischen Tumore). Die Empfehlung ist daher in der Aussagekraft eingeschränkt. • Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin ist eine angemessene Alternative zu Epirubicin/Cisplatin/5-FU, Die Wahl sollte auf Patientenpräferenzen basieren.

	Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) wird empfohlen für HER2/neu-positive Fälle.
NICE Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer 2010 <i>Siehe auch</i> Norman Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. Health Technol Assess 2010; 14 (Suppl. 2): 11-7	Capecitabin in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie ist empfohlen als Erstlinien-Therapie bei inoperablen fortgeschrittenen Magentumoren.
NICE Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer 2010 <i>Siehe auch</i> CRD and CHE Technology Assessment Group. Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. 2010	Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Capecitabin oder 5-FU ist empfohlen als Option für Patienten mit HER2-positiven metastasierten Karzinomen, die bisher noch keine Behandlung in der metastasierten Phase erhalten haben und bei Tumoren der Kategorie IHC3.
Okines / ESMO Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5 v50-v54	Lokal fortgeschrittene Tumore - Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom sollten mit einer palliativen Chemotherapie behandelt werden. Eine Operation könnte (bei einem positiven Response) wieder erwogen werden. (LoE III, GoR B). Metastasierte Tumore - Bei Patienten in der Krankheitsstufe IV sollte eine palliative Chemotherapie erwogen werden, welche das Überleben im Vergleich zu Best Supportive Care verbessert. (LoE I, GoR A).

	• Eine Kombinationstherapie mit einem Platin-Wirkstoff und Fluoropyrimidin wird in der Regel eingesetzt. Es bleibt kontrovers ob eine dreifach-Therapie nötig ist. Ein einer Meta-Analyse zeigt sich ein sign. Vorteil durch die Ergänzung um einen Anthrazyklin (LoE I, GoR A) oder Epirubicin. • Docetaxel erhöht die Aktivität von 5-FU/Cisplatin, erhöht jedoch die Toxizität. • Irinotecan/5-FU/Leucovorin ist vergleichbar mit 5-FU/Cisplatin und kann bei ausgewählten Patienten erwogen werden (LoE I, GoR A). • Eine mögliche Substitution von 5-FU durch Capecitabin bzw. von Cisplatin durch Oxaliplatin wurde in Studien gezeigt (bei erhaltender Wirksamkeit und geringfügigen Toxizitätsvorteilen) (LoE I, GoR A). • Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt die Überlegenheit von Capecitabin vs. i.v. 5-FU beim Gesamtüberleben bei zwei- und dreifachen Kombinationen (LoE I, GoR A) (Anmerkung FBMed: Siehe hierzu den Kommentar zu Mackenzie 2010). • Bei HER2-positiven Patienten sollte Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin/5-FU erwogen werden. (LoE I, GoR B). • Behandlung der Patienten mit nicht komplett resezierten Tumoren bleibt palliativ. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden Fällen ist die Radiotherapie wirksam und gut verträglich zur palliativen Behandlung. (LoE III, GoR B) Anmerkung FBMed: Recherche und Erstellung nicht hinreichend nachvollziehbar.
SIGN 2006 Management of oesophageal and gastric cancer A national clinical guideline	• Bei Patienten mit einem guten Performance Status und einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebs soll eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und i.v. 5-FU (wie Epirubicin/Cisplatin/5-FU) oder (Mitomycin/ Cisplatin/5-FU) erwogen werden. (GoR B) Anmerkung der Autoren: Die Rolle von Capecitabin statt 5-FU i.v. bei Kombinationstherapien wird in größeren RCTs untersucht. Die Rolle neuerer Wirkstoffe wie Oxaliplatin, Taxane und Irinotecan ist in Erforschung.

1. Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 29.07.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	(cancer):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw	65037
#2	(adenocarcinom*):ti,ab,kw	2743
#3	(#1 OR #2)	65199
#4	(stomach):ti,ab,kw or (gastric):ti,ab,kw	14280
#5	(#3 AND #4)	2616
#6	MeSH descriptor Stomach Neoplasms explode all trees	1267
#7	(#5 OR #6)	2616
#8	(#7), from 2005 to 2011	746
#9	MeSH descriptor Palliative Care explode all trees	1173
#10	MeSH descriptor Stomach Neoplasms explode all trees with qualifier: SC	8
#11	MeSH descriptor Neoplasm Metastasis explode all trees	3115
#12	(metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (palliative):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw or (recurrent):ti,ab,kw	35678
#13	(non resectable):ti,ab,kw or (non-resectable):ti,ab,kw	147
#14	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	35801
#15	(#14 AND #7), from 2005 to 2011	310

Cochrane Reviews [9] | Other Reviews [18] | Technology Assessments [7]

8 Cochrane Reviews, 7 Other Reviews, 1 Technology Assessment in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 29.07.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "stomach neoplasms"[MeSH Terms]	65362
#2	Search (((((((("cancer"[Title/Abstract]) OR "carcinoma"[Title/Abstract]) OR "carcinomas"[Title/Abstract]) OR "tumor"[Title/Abstract]) OR "tumors"[Title/Abstract]) OR "tumour"[Title/Abstract]) OR "tumours"[Title/Abstract]) OR "neoplasm"[Title/Abstract]) OR "neoplasms"[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]	1727215
#3	Search ("gastric"[Title/Abstract]) OR "stomach"[Title/Abstract]	218325
#4	Search (#2) AND #3	69260
#5	Search (#1) OR #4	89962
#6	Search (((("systematic review"[Title]) OR ("meta analyses"[Title] OR "meta analysis"[Title]))) OR ("metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract]))	32952
#7	Search (#5) AND #6 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	230
#8	Search #5 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	195

#9	Search #5 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	518
#10	Search ((#7) OR #8) OR #9	526
#11	Search "palliative care"[MeSH Terms]	34343
#12	Search "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]	135251
#13	Search "secondary"[MeSH Subheading]	106323
#14	Search (((((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR "palliative"[Title/Abstract]) OR "advanced"[Title/Abstract]) OR "recurrent"[Title/Abstract]) OR "non resectable"[Title/Abstract]	607413
#15	Search (((#11) OR #12) OR #13) OR #14	694663
#16	Search (#5) AND #15	24694
#17	Search (#16) AND #6 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	49
#18	Search #16 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	47
#19	Search #16 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	158
#20	Search ((#17) OR #18) OR #19	159

#20 157 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Hand-suche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „stomach cancer“, „gastric cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **180** Quellen.

Referenzen:

Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology.. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011; 60 (11): 1449-72.

CRD and CHE Technology Assessment Group, Norman G, Rice S, Spackman E, Stirk L, Danso-Appiah A, Suh D, Palmer S, Eastwood A. Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. York: Centre of Reviews and Dissemination, 2010.

Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic Therapy for Advanced Gastric Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2010.

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Bohle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feussner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Gross S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Hocht S, Hofheinz RD, Hofler H, Hohler T, Holscher AH, Horneber M, Hubner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Korber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer HJ, Monig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Rocken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel WH, Schmoll HJ, Schuch G, Schuhmacher C, Schutte K, Schwenk W, Selgrad M, Sendler A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, Thuss-Patience P, Treml K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H, Wittekind C. S3-Leitlinie "Magenkarzinom" - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und oesophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). Z Gastroenterol 2011; 49 (4): 461-531.

Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer 2011; 14 (1): 50-5.

National Horizon Scanning Centre (NHSC). S-1 for advanced gastric cancer - first line therapy. Birmingham: NHSC, 2008.

National Horizon Scanning Centre (NHSC). Trastuzumab (Herceptin) for advanced gastric cancer. Birmingham: NHSC, 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. Stand: Juli 2010. London: NICE, 2010.

Norman G, Soares M, Peura P, Rice S, Suh D, Wright K, Sculpher M, Eastwood A. Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. Health Technol Assess 2010; 14 (Suppl. 2): 11-7.

Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v50-v54.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. Stand: Juni 2006. Edinburgh: SIGN, 2006.

Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2903-9.

Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (3): CD004064.pub3.

Wang DL, Gu DY, Huang HY, Xu Z, Chen JF. Irinotecan-involved regimens for advanced gastric cancer: a pooled-analysis of clinical trials. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (46): 5889-94.