

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobicistat**

Vom 18. September 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	6
4. Verfahrensablauf	6

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cobicistat ist der 1. April 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. März 2014 die Module 1 bis 3 und 5 des abschließenden Dossiers beim G-BA eingereicht. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 der VerfO wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Dossiereinreichung nicht in Anspruch genommen. Die Prüfung auf Vollständigkeit ergab, dass nicht alle nach Kapitel 5 § 9 VerfO vorzulegenden Unterlagen und Angaben für Cobicistat vollständig vorlagen. Eine Nachforderung wurde nicht gestellt, da der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 28. März 2014 seinen absichtsvollen Verzicht auf die Erstellung des Moduls 4 in Kenntnis der in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, erklärte. Die finale Vollständigkeitsprüfung ergab im Einzelnen erhebliche strukturelle Mängel. Das Modul 4 wurde nicht eingereicht, somit erfolgte keine Darstellung des medizinischen Nutzens und

medizinischen Zusatznutzens sowie der Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen.

Dies hat zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Cobicistat einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V gilt der Zusatznutzen von Cobicistat im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise entsprechend der Vorgaben nach 5. Kapitel § 17 Absatz 1 Satz 6 VerfO nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgereichten und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Absatz 4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Absatz 1 Satz 4 i.V.m. Satz 3 VerfO, dass, wenn einem fristgerecht eingereichten Dossier ein oder mehrere Module nach 5. Kapitel § 9 Absatz 2 VerfO fehlen, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat 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. Juli 2014 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cobicistat (Tybost®) gemäß Fachinformation (Stand Februar 2014):

Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen ist:

Ritonavir

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Zur Verbesserung der Pharmakokinetik, insbesondere in Kombination mit den zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) eingesetzten Wirkstoffen Atazanavir und Darunavir ist in Deutschland ausschließlich der Wirkstoff Ritonavir zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet pharmakokinetische Verstärkung von Wirkstoffen im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) liegen keine Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschuss vor. Für den Wirkstoff Cobicistat als Teil eines zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) indizierten Kombinations-Arzneimittels, nämlich Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, liegt ein Beschluss vom 5. Dezember 2013 vor.

zu 4. Nicht angezeigt.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cobicistat wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Für die Behandlung kommen prinzipiell alle HIV-infizierten Personen in Frage, bei denen eine antiretrovirale Therapie indiziert ist.

Die Angaben zur Anzahl der HIV-infizierten Personen basieren auf den Informationen des RKI¹, demnach lebten Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit einer HIV-Infektion in Deutschland, davon waren 64 000 Personen (82%) bereits diagnostiziert.

Unter der Annahme, dass die für das Jahr 2012 beobachteten jährlichen 3 400 Neuinfektionen und 550 Todesfälle als Schätzung für die entsprechenden Neuinfektionen und Todesfälle für das Jahr 2013 geeignet sind, ist für das Jahr 2014 mit ca. 81 000 HIV Infizierten zu rechnen. Mit dem Diagnoseanteil 82% ergibt sich eine Anzahl von ca. 66 000 diagnostizierten HIV-Infektionen.

Auf Grund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes² sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultiert eine obere Grenze für die GKV-Zielpopulation von ca. 57 400 Personen.

2.3 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 Tybost® (Wirkstoff: Cobicistat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002572/WC500153014.pdf .

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung der HIV-Infektion erfahrenen Arzt erfolgen.

Gemäß öffentlich zugänglichem Bewertungsbericht (EPAR) liegen nur Daten aus randomisierten kontrollierten Studien für nicht vorbehandelte Patienten für die Kombination mit Atazanavir vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Da sich die Sockeltherapie, mit welcher die mit Cobicistat kombinierten Proteaseinhibitoren Atazanavir bzw. Darunavir jeweils anzuwenden sind, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

¹ Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch Institut

² GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D>

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 3. Juli 2013, eingegangen am 4. Juli 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. August 2013 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2014 die Module 1 bis 3 und 5 des Dossiers zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Cobicistat ist der 1. April 2014.

Der G-BA stellte bei der formalen Prüfung des Dossiers fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung von Cobicistat erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht vollständig vorgelegt hat, so dass nach der Beratung der Ergebnisse der Prüfung im Unterausschuss am 8. April 2014 das Dossier als nicht vollständig beurteilt wurde.

Die Nutzenbewertung wurde durch den G-BA durchgeführt und am 1. Juli 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. August 2014 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 9. September 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. September 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. August 2014 2. September 2014	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	18. September 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken