

**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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf	7
5. Beschluss	9
6. Anhang	14
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	14
B. Bewertungsverfahren.....	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung.....	18
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2 Nutzenbewertung	18
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	18
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.2.4 Therapiekosten.....	18
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	19
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	23
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	24
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	24
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	25

5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	25
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	30
5.3	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	35
D.	Anlagen.....	39
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	39
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46

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

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 An- lage XII AM-RL

Berlin, den 18. September 2014

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 - Cobicistat**

Vom 18. September 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. September 2014 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 19. Juni 2014 (BAnz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cobicistat wie folgt ergänzt:**

Cobicistat

Beschluss vom: 18. September 2014

In Kraft getreten am: 18. September 2014

BAnz AT 01.10.2014 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ritonavir:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: bis ca. 57 400

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.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich				
Cobicistat	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Atazanavir	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Darunavir	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg einmal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg oder Darunavir 800 mg				
Ritonavir	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Atazanavir	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365
Darunavir	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich			
Cobicistat	150 mg	30	365
Atazanavir	300 mg	90	365
Darunavir	800 mg	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich			
Ritonavir	100 mg	90	365
Atazanavir	300 mg	90	365
Darunavir	800 mg	90	365

¹ Jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich		
Cobicistat	57,48 €	53,11 € [1,80 € ² ; 2,57€ ³]
Atazanavir	2 510,60 €	2 368,69 € [1,80 € ² ; 140,11 € ³]
Darunavir (800 mg)	2 564,22 €	1 870,43 € [1,80 € ² ; 691,99 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg in Kombination Atazanavir 300mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich		
Ritonavir	169,94 €	159,34 € [1,80 € ² ; 8,80€ ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cobicistat 150 mg einmal täglich	646,17 €
Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich	10 252,53 €
Cobicistat 150 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich	8 231,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ritonavir 100 mg einmal täglich	646,21 €
Ritonavir 100 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich	10 252,57 €
Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich	8 231,85 €

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. September 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 18. September 2014

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)
Cobicistat**

Vom 18. September 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. September 2014 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 19. Juni 2014 (BAnz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cobicistat wie folgt ergänzt:

Cobicistat

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ritonavir:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: bis ca. 57 400

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.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich				
Cobicistat	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg einmal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg oder Darunavir 800 mg

Ritonavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich			
Cobicistat	150 mg	30	365
Atazanavir	300 mg	90	365
Darunavir	800 mg	90	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich

Ritonavir	100 mg	90	365
Atazanavir	300 mg	90	365
Darunavir	800 mg	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich		
Cobicistat	57,48 €	53,11 € [1,80 € ² ; 2,57 € ³]
Atazanavir	2 510,60 €	2 368,69 € [1,80 € ² ; 140,11 € ³]
Darunavir (800 mg)	2 564,22 €	1 870,43 € [1,80 € ² ; 691,99 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ritonavir 100 mg in Kombination Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich		
Ritonavir	169,94 €	159,34 € [1,80 € ² ; 8,80 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

¹ Jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cobicistat 150 mg einmal täglich	646,17 €
Cobicistat 150 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich	10 252,53 €
Cobicistat 150 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich	8 231,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ritonavir 100 mg einmal täglich	646,21 €
Ritonavir 100 mg in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich	10 252,57 €
Ritonavir 100 mg in Kombination mit Darunavir 800 mg einmal täglich	8 231,85 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamer Bundesausschusses am 18. September 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 18. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Cobicistat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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 nach § 35a SGB V /](#)
- [Cobicistat](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobicistat

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cobicistat
- **Handelsname:** Tybost®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-04-01-D-104)

- [Modul 1 \(415.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-478/2014-04-01_Modul1_Cobicistat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-478/2014-04-01_Modul1_Cobicistat.pdf)
- [Modul 2 \(338.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-479/2014-04-01_Modul2_Cobicistat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-479/2014-04-01_Modul2_Cobicistat.pdf)
- [Modul 3A \(1.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-480/2014-04-01_Modul3A_Cobicistat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-480/2014-04-01_Modul3A_Cobicistat.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (62.4 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-107/2014-06-27_Info%20zur%20zVT_Cobicistat.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cobicistat (Tybost®):

Tybost wird als pharmakokinetischer 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

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung G-BA (65.6 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-481/2014-06-27_Nutzenbewertung%20G-BA_Cobicistat.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2014
- Mündliche Anhörung: 12.08.2014

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 - Cobicistat - 2014-04-01-D-104*

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 beigefügt 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 12.08.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.08.2014 unter 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 September 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. August 2014 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Cobicistat

Stand: 29.07.2014

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
Gilead Sciences GmbH	22.07.2014
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.07.2014
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Frau Dransfeld Herr Kandlbinder
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Frau Dr. König Frau Friderichs
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Dintsios Frau Orben

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Frau Dransfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Kandlbinder	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Friderichs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Fr. Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Dintsios	Ja	Ja	Ja	Nein	-----	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22.07.2014
Stellungnahme zu	Cobicistat (Tybost®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cobicistat ist als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind, zugelassen [1].</p> <p>Mit dieser Indikation ist Cobicistat für vier Teilpopulationen zugelassen, die im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung separat zu betrachten sind:</p> <p>Diese vier Teilpopulationen umfassen die pharmakokinetische Verstärkung (Boosterung) der Proteaseinhibitoren Atazanavir 300 mg und Darunavir 800 mg, jeweils bei antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten.</p> <p>Die Zulassung für die Boosterung von Atazanavir beruht auf zwei Studien, die ausschließlich bei nicht-vorbehandelten Patienten (GS-US-216-0105 und GS-US-216-0114) durchgeführt wurden; für vorbehandelte Patienten liegen keine Daten vor. Die Zulassung für die Boosterung von Darunavir beruht auf einer einarmigen Studie (GS-US-216-0130) und historischen pharmakokinetischen Daten zu Darunavir. Damit liegen nutzenbewertungsrelevante Daten ausschließlich für die Boosterung von Atazanavir in der Teilpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten vor. Legt man die aktuellen Verordnungsdaten und verordnungsbasierte Ein- und Umstellungsdaten zu beiden Proteaseinhibitoren zugrunde, zeigt sich, dass diese Teilpopulation lediglich rund 5% der indizierten Gesamtpopulation ausmacht. Damit liegen für 95% der</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cobicistat wie folgt bewertet:</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indizierten Population keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor, was im Rahmen der Nutzenbewertung per se zu keinem Zusatznutzen führen würde.</p> <p>Bis anhin stand zur pharmakokinetischen Verstärkung von Proteaseinhibitoren nur die Substanz Ritonavir zur Verfügung [2]; entsprechend wurde Ritonavir als einzig mögliche Alternative vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Beratungsgespräch 2013-B-062) [3]. Cobicistat wurde unabhängig vom Ergebnis einer Nutzenbewertung von vornherein kostenneutral zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ritonavir in den Markt eingeführt.</p> <p>Zusammengefasst hätte also per se nur für einen sehr geringen Teil der indizierten Population überhaupt ein Zusatznutzen abgeleitet werden können, der aufgrund der Kostenneutralität zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Preisverhandlungen zudem nicht umgesetzt werden würde.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde für Cobicistat von vornherein kein Zusatznutzen in Anspruch genommen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar. 2014.
- [2] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: März. 2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-062. Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (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. 2013.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18. Juli 2014
Stellungnahme zu	Cobicistat / Tybost 2014-04-01-D-104
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Ritonavir handelt es sich um ein seit August 1996 zugelassenes und hinlänglich in klinischen Studien und ärztlicher Routine erprobtes Medikament, welches zur Behandlung der HIV-Infektion als pharmakokinetischer Booster mit zahlreichen Proteaseinhibitoren, u.a. Lopinavir, Atazanavir, Darunavir und Saquinavir, kombiniert werden kann. Da Ritonavir vom G-BA in diesem Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde, möchte AbbVie nachfolgend hinsichtlich Ritonavir einige Punkte anführen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Im Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Resistenzbildung unter Ritonavir ist festzustellen, dass in der Booster-Dosis keinerlei antivirale Aktivität gegenüber HIV besteht. Die Wirkstoffspiegel bei der Anwendung als Booster liegen weit unter der EC50 von Ritonavir in seiner Funktion als Proteasehemmer, so dass eine Selektion von HIV-Resistenzvarianten in der Booster-Dosis weitgehend ausgeschlossen werden kann (1, 2.).2. Das Interaktionspotential von Ritonavir ist hinreichend erforscht und in Jahren klinischer Erfahrung gut zu handhaben (3).3. Das Nebenwirkungsprofil von Ritonavir ist ebenfalls hinreichend erforscht und bekannt (3). Das Nebenwirkungsspektrum beim Einsatz als Booster unterscheidet sich deutlich gegenüber dem Einsatz therapeutischer Dosierungen. Die Anwendung von Ritonavir als Booster führte z.B. in mehreren Studien nicht zu einem Anstieg der gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber dem Vergleichsarm ohne Ritonavir (4, 5, 6). In einer direkten Vergleichsstudie zwischen Ritonavir und Cobicistat als Booster für den Proteaseinhibitor Atazanavir zeigte sich kein Unterschied im Nebenwirkungsspektrum (7, 8).	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ritonavir kann als pharmakokinetischer Booster mit anderen Wirkstoffen unter Anwendung von Schmelzextrusionsverfahren ko-formuliert werden, zum Beispiel mit Lopinavir oder mit ABT-450/Ombitasvir (9, 10)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ng J, et al. A comparison of the single dose bioavailability of a ritonavir tablet formulation relative to the ritonavir soft gelatin capsule in healthy adult subjects. AIDS 2008 - XVII International AIDS Conference: Abstract no. TUPE0076
2. Molla Aet al. Human Serum Attenuates the Activity of Protease Inhibitors toward Wild-Type and Mutant Human Immunodeficiency Virus. Virology 250, 1998, 255-262, Article No. VY989282
3. Fachinformation Norvir, s. Abschnitte 4.5 (Wechselwirkungen) und 4.8 (Nebenwirkungen)
4. Squires KE, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. AIDS, 24, 2010, 2019-2027.
5. Malan DR, et al. Efficacy and Safety of Atazanavir, With or Without Ritonavir, as Part of Once-Daily Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Antiretroviral-Naive Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 47, 2008, 161-167.
6. Reddy YS, et al. Safety and Pharmacokinetics of Brecanavir, a Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor, following Repeat Administration with and without Ritonavir in Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother 51(4), 2007, 1202-1208.
7. Fachinformation Tybost, s. Abschnitt 4.8: 96-Wochen-Daten der Phase 3 Studie GS-US-216-0114
8. Gallant J, et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. J Int AIDS Soc 15, Suppl. 3, October 2012
9. Fachinformation Kaletra, s. Abschnitt 2
10. Feld JJ, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 370(17), 2014, 1594-1603

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2014
Stellungnahme zu	Cobicistat (Tybost®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2014 seine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cobicistat (Tybost®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht. Cobicistat wird als pharmakokinetischer 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA den Wirkstoff Ritonavir (Norvir®) fest.</p> <p>Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Nach der in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge gilt damit ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cobicistat wie folgt bewertet:</p> <p>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).</p>
<p>Für die einzureichende Stellungnahme erweist es sich als hinderlich, wenn seitens des G-BA lediglich allgemeine Formulierungen verwendet werden (hier: „Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.“), die in keinsten Weise darauf schlussfolgern lassen, ob kein Dossier oder ein formal unvollständiges Dossier vorliegt.</p> <p>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</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cobicistat wie folgt bewertet:</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: *vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach Aufforderung des G-BA eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, um den Stellungnehmern eine ausreichende Information zur Verfügung zu stellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



Gemäß 5. Kapitel, §19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cobicistat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. August 2014
von 10.14 Uhr bis 10.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. König
Frau Friderichs

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

Herr Dr. Dintsios
Frau Orben

- Beginn der Anhörung: 10.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserem Anhörungsverfahren in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V! Der heutigen Anhörung, bei der es um Tybost[®] geht, liegt eine Dossierbewertung vom 1. Juli dieses Jahres zugrunde, die der G-BA angestellt hat, in der er zu dem kurzen, knappen und vom pharmazeutischen Unternehmer auch nicht infrage gestellten Ergebnis kommt, dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil das Dossier trotz Aufforderung unvollständig war: Das Modul 4 ist nicht ausgefüllt worden. Auch eine formale Vorprüfung wurde nicht in Anspruch genommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat auch im Stellungnahmeverfahren noch einmal ausdrücklich ausgeführt, dass er für sich keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beansprucht.

Im Verfahren sind von Gilead, von AbbVie und vom vfa Stellungnahmen abgegeben worden. Auch AbbVie hat ausgeführt, dass man keine Überlegenheit des hier zur Bewertung anstehenden Produktes sehe. Der vfa hat angeführt, dass man gerne gewusst hätte, weshalb das Dossier unvollständig sei, um sich dann wahrscheinlich dezidierter mit der Frage der Korrektheit der Feststellung der Unvollständigkeit auseinandersetzen zu können. Das ist einer der Punkte, über die wir gleich wahrscheinlich noch sprechen werden.

Ich begrüße heute Frau Dransfeld und Herrn Kandlbinder von Gilead, Frau Dr. König und Frau Friderichs von AbbVie sowie Herrn Dr. Dintsios und Frau Orben vom vfa. Sie haben, wie gesagt, bereits schriftlich vorgetragen.

Wir führen auch heute wieder Wortprotokoll. Ich hoffe, das Wortprotokoll wird relativ kurz sein, weil wir uns über Dinge, die relativ offenkundig sind, wahrscheinlich keine vier Stunden zu unterhalten brauchen. Bitte nennen Sie Ihren Namen und die Firma bzw. Institution, die Sie vertreten, wenn Sie das Wort ergreifen, damit wir es entsprechend protokollieren können. Wer möchte beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Die Frage, die heute im Raum steht, ist sicherlich, warum Gilead für den Wirkstoff Cobicistat kein Modul 4 eingereicht hat. Wir würden Ihnen gerne noch einmal die Gründe darlegen; ausgeführt hatten wir das bereits in unserer Stellungnahme.

Kurz zusammengefasst möchten wir noch einmal festhalten, dass es sich bei Cobicistat um einen pharmakokinetischen Verstärker handelt, der für den Wirkstoff Atazanavir und den Wirkstoff Darunavir als Booster eingesetzt werden kann. Damit ergeben sich für Cobicistat insgesamt vier Teilpopulationen, für die es zugelassen ist und die im Hinblick auf die Nutzenbewertung separat betrachtet werden müssten: zum einen die antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten und zum anderen die antiretroviral vorbehandelten Patienten, und das jeweils pro Wirkstoff. So ergeben sich diese vier Populationen.

Wie sehen die Daten aus, die nutzenbewertungsrelevant eingesetzt werden müssten? – Die Zulassung für die Boosterung von Atazanavir beruht beispielsweise auf zwei Studien, die ausschließlich bei nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden. Somit liegen für vorbehandelte Patienten bei diesem Wirkstoff keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Die Zulassung für die Boosterung bei Darunavir, dem zweiten Wirkstoff, mit dem Cobicistat eingesetzt werden darf, beruht allein auf einer einarmigen Studie und dabei auch noch auf historischen pharmakokinetischen Daten zu Darunavir. Insofern kann man hier eindeutig fest-

halten, dass sich die Datenlage ausschließlich auf die Boosterung von Atazanavir bezieht und dabei auch nur auf die Population der nicht vorbehandelten Patienten.

Legt man dann auch noch die Verordnungsdaten zugrunde – aus diesen geht ja hervor, wie sich der Markt hier gestaltet –, dann stellt man fest, dass die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten lediglich 5 Prozent der indizierten Gesamtpopulation ausmacht. Das heißt, wir hätten allein für 5 Prozent der Patienten Daten vorlegen können; für 95 Prozent der betroffenen Patienten gibt es keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zu diesem Wirkstoff. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch noch die Preissetzung. Cobicistat ist derzeit die einzige Boosteralternative zu dem bereits im Markt befindlichen Wirkstoff Ritonavir. Deshalb ist Ritonavir auch als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA festgelegt worden. Da Cobicistat eine Alternative zu Ritonavir darstellt, haben wir Cobicistat von Beginn an preisgleich in den Markt eingeführt.

Somit kann man zusammengefasst festhalten, dass nur für einen sehr geringen Teil der indizierten Population überhaupt ein Zusatznutzen ableitbar gewesen wäre, wenn die Daten eingereicht worden wären – wie bereits gesagt, es sind Daten für 5 Prozent der Population –, und dass wir aufgrund der Preisgleichheit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Preisverhandlungen keinerlei Premiumpreis hätten umsetzen können oder wollen. Vor diesem Hintergrund haben wir uns aus pragmatischen Gründen entschieden, auf die Durchführung der sehr aufwendigen und umfangreichen Datenanalysen und die Erstellung des Moduls 4 zu verzichten. Denn wir haben auch von vornherein keinen Zusatznutzen in Anspruch genommen und hätten ihn aufgrund der Datensituation auch nicht in Anspruch nehmen können. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kandlbinder. – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe eine Nachfrage bezüglich dieser 5 Prozent, die Sie soeben angesprochen haben. Die diesbezüglichen Verordnungsdaten, auf die Sie in Ihrer Stellungnahme verweisen, liegen uns nicht vor. Die Frage ist: Können Sie die von Ihnen verwendeten Quellen dem G-BA zur Verfügung stellen? Das ist meine erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die 5 Prozent, eine Relevanzschwelle laut Gilead. Mich würde interessieren, ab welcher Prozentzahl Gilead eine Relevanzschwelle für eine Nutzenbewertung sieht.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Zur Frage nach der Quelle für die zugrundegelegten Verordnungsdaten: Das sind klassische IMS PharmaScope®-Daten, die wir im Dossier auch entsprechend referenziert haben.

Zu Ihrer zweiten Frage im Hinblick auf die Relevanzschwelle: Wir haben uns keine Gedanken gemacht, ab welcher Prozentzahl eine Relevanzschwelle erreicht wäre. Wir haben uns die Populationen angesehen und haben dann festgestellt, dass wir für 95 Prozent keine nutzenbewertungsrelevanten Daten haben. Die Datenlage für Darunavir – das ist eindeutig der größere Proteaseinhibitor von beiden – beruht auf einer einarmigen Studie, die wir im Nutzenbewertungsverfahren nicht hätten einbringen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe noch nicht gehört, ob es möglich ist, uns die Verordnungsdaten zur Verfügung zu stellen oder nicht.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich würde davon ausgehen, dass das geht. Wie gesagt, wir haben die Daten ordnungsgemäß von IMS PharmaScope® gekauft und können sie natürlich entsprechend referenzieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Für Patientenohren ist es ja schon sehr erstaunlich, dass Sie für 95 Prozent der zu behandelnden Patienten keine Daten vorlegen. Wollen Sie damit sagen, dass Sie auch keinen Nutzenbeleg haben oder dass Ihr Präparat vielleicht sogar ungünstiger und schlechter ist als das, was wir bereits zur Verfügung haben?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Wie gesagt, für 95 Prozent gibt es schlichtweg keine Daten, für die Population Atazanavir bei Vorbehandelten gibt es gar keine Daten. Da hat die europäische Zulassungsbehörde die Daten von den nicht vorbehandelten Patienten entsprechend extrapoliert. Für Darunavir gibt es eine einarmige Studie. Des Weiteren beruht die Zulassung auf historischen pharmakokinetischen Daten aus Darunavir-Studien.

Zu den Studien, die wir für die 5 Prozent haben, für die Boosterung von Atazanavir bei nicht vorbehandelten Patienten: Das sind zwei Studien, eine Phase-IIb- und eine Phase-III-Studie, beides Nichtunterlegenheitsstudien. In beiden Fällen ist Nichtunterlegenheit gezeigt worden. Das heißt, die Präparate Ritonavir und Cobicistat sind im Grunde absolut vergleichbar. Es gibt hier auch keinerlei Hinweise auf irgendeinen Schaden oder Nachteil in irgendeiner Form.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Zum Teil hatten Sie das ja schon vorher gesagt. Ich schließe daraus, dass Sie für 95 Prozent der Patienten nicht wissen, ob Ihr Präparat vielleicht ungünstiger ist und einen geringeren Nutzen hat.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich würde an der Stelle ganz gerne noch einmal ausholen und darlegen, was Cobicistat eigentlich tut. Cobicistat hat keinerlei antiretrovirale Eigenwirkung – –

Frau Dr. Faber: Das ist doch – Entschuldigung, wenn ich Sie unterbreche – bekannt. Es geht mir jetzt nur um die Prozentzahlen: 5 Prozent und 95 Prozent. Das hat mit dem Wirkungsmechanismus gar nichts zu tun.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich glaube schon, dass man sagen kann, dass die europäische Zulassungsbehörde das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Präparates ausführlich bewertet hat und auf der Basis der Daten die Zulassung entsprechend erteilt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Dazu möchte ich gerne anmerken, dass das, was im Zulassungsverfahren gemacht worden ist, natürlich keine Zusatznutzenbewertung an sich ist. Das ist nicht eins zu eins vergleichbar.

Ich habe noch eine weitere Frage, und zwar zum Thema renale Nebenwirkungen. Es ist bekannt, dass die Anwendung von Cobicistat in Kombination mit Tenofovir disoproxil fumarat möglicherweise mit einem erhöhten Risiko renaler Nebenwirkungen verbunden ist. Aus dem

EPAR ergibt sich, dass Sie mehrere Studien zur Untersuchung dieses Risikos durchführen oder planen. Wann erwarten Sie diesbezüglich die ersten Studienergebnisse, oder sind diese bereits verfügbar?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Zunächst ist zu sagen, dass die Unsicherheiten, die Sie gerade ansprechen, in der Fachinformation mit einem entsprechenden Hinweis belegt sind, daher auch die Auflage, die Studien zu machen. Vorab möchte ich kurz sagen, dass es derzeit weder klinisch noch mechanistisch Hinweise darauf gibt, dass es eine kumulative renale Toxizität zwischen beiden Substanzen gibt. Mechanistisch ist es so, dass das Cobicistat einen renalen Transporter hemmt. Das ist aber ein anderer als der, über den Tenofovir entsprechend ausgeschleust wird. Von der klinischen Datenlage ist es so, dass wir über das Stribild® relativ umfassende große Studien haben, mittlerweile über 144 Wochen. Auch hier zeigt sich noch nichts.

Zu den Studien, die Sie angesprochen haben: Jüngst – vor zwei Monaten auf einer Konferenz – ist eine Studie veröffentlicht worden, die Studie 118, eine einarmige Studie bei Patienten mit von vornherein beeinträchtigter Nierenfunktion. Auch hier zeigt sich derzeit nichts.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich möchte gerne abschließend fragen, ob Sie die Vergleichbarkeit von Cobicistat und Ritonavir auch sehen, wenn es um renale Nebenwirkungen geht. Wie sehen Sie das? Gibt es da relevante Unterschiede zwischen diesen beiden Wirkstoffen oder nicht?

Frau Dr. König (AbbVie Deutschland): Bisher sind keine renalen Toxizitäten unter Ritonavir aufgetreten. Insofern können wir das so sagen. Es werden zwar bestimmte Transporter blockiert, aber nicht der Transporter, der unter Cobicistat blockiert wird. Wie gesagt, wir haben bisher noch keine renalen Toxizitäten unter Ritonavir beobachten können.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich würde da gerne eines anschließen. In der Studie 114 – das ist die Zulassungsstudie – zeigt sich eher noch ein Vorteil zu Woche 96 bei den renalen Nebenwirkungen. Ich würde das jetzt nicht extrem hoch hängen, aber, wie gesagt, ich glaube, dass die Präparate da durchaus vergleichbar sind.

Herr van Poppel: Auch wenn es zu Anwendungseinschränkungen kommt in Kombination mit anderen Arzneimitteln unter Berücksichtigung der Nierenfunktion?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Es gibt für Cobicistat ja schon eine Anwendungsbeschränkung, eine Beschränkung auf Patienten mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von über 70 ml/min. Diese Einschränkung trägt genau dem Effekt von Cobicistat Rechnung, nämlich der Erhöhung des Serumkreatinins über die Hemmung des bestimmten Transporters. Das heißt, dieser renale Effekt ist in der Zulassung bereits enthalten und damit abgedeckt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet, Herr van Poppel?

Herr van Poppel: Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Es gibt keine weiteren Fragen. Dann können wir an dieser Stelle die Anhörung beenden.

Ich sage noch einmal, dass ich persönlich es mit einer gewissen Sorge sehe – ich greife damit das auf, was Frau Dr. Faber gerade gesagt hat –, wenn hier Dossiers vorgelegt werden, die – aus Ihrer Sicht sicherlich aus nachvollziehbaren Gründen – unvollständig sind, sodass wir auf Vermutungen, auf Mutmaßungen angewiesen sind, was die Wirkungen und vor allen Dingen die Frage eines Zusatznutzens angeht. Ich will noch einmal unterstreichen, dass eine Nichtunterlegenheitsstudie, eine Zulassung, die ein Stück weit auf historischen Daten beruht, eine Nutzenbewertung, die wir hier anzustellen haben, nicht regelhaft ersetzen kann und nicht ersetzen sollte. Auch Datenmaterial aus einarmigen Studien, Datenmaterial, das vielleicht für eine – ich sage es einmal so – auf Evidenz beruhende positive Bewertung dieses neuen Produktes nicht ausgereicht hätte, hätte uns vielleicht in den Stand versetzt, daraus zumindest Erkenntnisse zu gewinnen hinsichtlich möglicherweise – ich sage es in Anführungszeichen – negativerer Wirkungen oder schlechterer Wirkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit dem hier in Rede stehenden Konkurrenzprodukt.

Insofern sage ich noch einmal: So sehr ich es aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers vielleicht ein Stück weit nachvollziehen kann, so ist es nicht der Regelfall, der der Systematik der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zugrunde liegt, dass ein Zusatznutzen bei Unvollständigkeit eines Dossiers als nicht belegt angesehen wird, wenn im Ergebnis eine gewillkürte Unvollständigkeit herbeigeführt wird, wenn man also sagt: „Okay, wir sind mit dem Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie zufrieden; das wird so schon funktionieren. Die Welt ist so in Ordnung. Wir sparen uns großartige Betrachtungen und dem G-BA einen Haufen Arbeit, weil dieser sich nicht mit irgendwelchen Studien, die möglicherweise nicht auf höchstem Evidenzlevel anzusiedeln sind, befassen muss.“ Unsere Aufgabe ist – so definieren wir sie jedenfalls –, auch bei unvollständigen Dossiers, die Studien enthalten, die für eine positive Nutzenbewertung möglicherweise nicht verwertbar sind, auf der Basis der vorhandenen bestverfügbaren Evidenz ein Stück weit bestimmte Risikoabbruchkanten zu definieren. Das sage ich nicht nur der guten Ordnung halber, sondern aus Überzeugung. Ich glaube, man sollte sich, da wir eine Reihe von Fällen solcher Art gehabt haben, Gedanken darüber machen, ob in diesen Fällen dann automatisch das Testat kommt: „Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Damit gibt es den Preis der zVT. Dann sind alle glücklich und zufrieden“, oder ob man für den Fall, dass komplette Module fehlen, nicht vielleicht einen irgendwie gearteten anderen gesetzlichen Mechanismus braucht. Das soll dieses Verfahren aber nicht berühren, weil hier auf der Basis der geltenden Rechtslage beurteilt wird. Es ist mir nur wichtig, das an dieser Stelle zu sagen, ohne damit ein Wert- oder Unwerturteil über das Produkt auszusprechen, weil das in der Masse nicht Schule machen sollte.

Wenn es keine weiteren Anmerkungen mehr gibt, dann bedanke ich mich dafür, dass Sie da waren. Es war kurz. Wir sehen uns demnächst sicherlich mit größeren Dossierfluten und anderen Produkten in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung noch einmal wieder. Wir beenden damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 10.34 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-04-01-D-104 Cobicistat

Stand: Juni 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Cobicistat

[Als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Ritonavir
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten</u> Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Rilpivirin (vom 05.07.2012) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (vom 05.07.2012) (Anwendungsgebiet Eviplera®: zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	„nicht angezeigt“
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	„nicht angezeigt“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cobicistat ATC Name	Anwendungsgebiet
Proteasehemmer (PI) und Kombination Proteasehemmer und Ritonavir	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nucleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt. Im Abschnitt 4.2: Bei Kombination mit Ritonavir kann CRIXIVAN unabhängig von oder zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten.

Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®	<p>REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.</p> <p>Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor.</p> <p>Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	<p>APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</p> <p>Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten</p>
Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®	<p>PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).</p> <p>PREZISTA 400mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten (ART-naïven) Erwachsenen. • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei ARTvorbehandelten Erwachsenen ohne Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) mit <100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml im Plasma und einer CD4+- Zellzahl von ≥100×10⁶ Zellen/l. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Erwachsenen, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.</p>
Lopinavir, Ritonavir (LPV/RTV) J05AX10 Kaletra®	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen