



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Cobicistat

Vom 1. Oktober 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
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.....	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	25
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	26
5.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	26
5.2 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH	29

5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	34
D.	Anlagen	38
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	38
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Cobicistat (Tybost®) wurde am 1. April 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 9. März 2020 hat Cobicistat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 1. April 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cobicistat mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cobicistat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cobicistat (Tybost®) gemäß Fachinformation

Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Ritonavir in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

zu 1. Für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe sind:

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin

Integrase-Inhibitoren (INI):

Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir

Andere antivirale Mittel:

Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

Zur Verbesserung der Pharmakokinetik, insbesondere in Kombination mit den zur Therapie der Infektion mit 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. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019

Doravirin vom 4. Juli 2019

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Im Anwendungsgebiet pharmakokinetische Verstärkung von Wirkstoffen im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Therapie der HIV-1-Infektion liegt für die Behandlungen von erwachsenen Patienten kein Beleg für einen Zusatznutzen im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 18. September 2014 für Cobicistat vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen ab 12 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Ritonavir ist als pharmakokinetischer Verstärker und ebenfalls in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir für Patienten mit HIV-Infektion ab einem

Alter von 2 Jahren zugelassen. Damit stellt Ritonavir die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie zur pharmakokinetischen Verstärkung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cobicistat in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir wie folgt bewertet:

Für jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Für die Patientenpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir gegenüber Ritonavir in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion ein Zusatznutzen für Cobicistat in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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: 1. Juli 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tybost-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cobicistat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten 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 Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Tybost® ist stets zusammen mit den antiretroviralen Arzneimitteln Atazanavir oder Darunavir einzunehmen. Auch Ritonavir muss als pharmakologischer Verstärker zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen werden, kann aber neben Atazanavir und Darunavir noch in weiteren Kombinationen eingenommen werden.

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.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cobicistat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ritonavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg für Jugendlichen ≥ 12 Jahre und 77,0 kg für Erwachsene ≥ 18 Jahre).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cobicistat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
+ Atazanavir	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
+ Darunavir	800 mg	800 mg	1 x 800 mg	365	365 x 800 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ritonavir	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
+ Atazanavir	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
+ Darunavir	800 mg	800 mg	1 x 800 mg	365	365 x 800 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cobicistat	90 FTA	131,03 €	1,77 €	6,83 €	122,43 €
Atazanavir	60 HKP	779,81 €	1,77 €	37,44 €	740,60 €
Darunavir	60 FTA	745,29 €	1,77 €	35,76 €	707,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ritonavir	180 FTA	249,20 €	1,77 €	11,61 €	235,82 €
Atazanavir	60 HKP	779,81 €	1,77 €	37,44 €	740,60 €
Darunavir	60 FTA	745,29 €	1,77 €	35,76 €	707,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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

Nach Erteilung der Positive-Opinion hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 1. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cobicistat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cobicistat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. August 2020 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 22. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	18. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-R) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (BAnz AT 13.10.2020 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cobicistat gemäß dem Beschluss vom 18. September 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cobicistat

Beschluss vom: 1. Oktober 2020
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2020
BANz AT 23.10.2020 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. März 2020):

Tybost® wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.)

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d.h. auf Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ritonavir in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cobicistat in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer		

Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer

Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

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

ca. 130 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 Tybost® (Wirkstoff: Cobicistat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tybost-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cobicistat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cobicistat	496,52 €
Cobicistat + Atazanavir	5001,84 €
Cobicistat + Darunavir	4802,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ritonavir	478,19 €
Ritonavir + Atazanavir	4983,51 €
Ritonavir + Darunavir	4783,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 23. Oktober 2020
BAnz AT 23.10.2020 B1
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cobicistat
(neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir
oder Darunavir, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-R) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt mit Bekanntmachung vom 14. Mai 2020 (BAnz AT 13.10.2020 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cobicistat gemäß dem Beschluss vom 18. September 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cobicistat

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. März 2020):

Tybost® wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.)

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ritonavir in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cobicistat in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 130 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 Tybost® (Wirkstoff: Cobicistat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tybost-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cobicistat soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cobicistat	496,52 €
Cobicistat + Atazanavir	5 001,84 €
Cobicistat + Darunavir	4 802,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ritonavir	478,19 €
Ritonavir + Atazanavir	4 983,51 €
Ritonavir + Darunavir	4 783,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. April 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Cobicistat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2020 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:

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 Ärztegesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobicistat (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir oder Darunavir, 12 bis < 18 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobicistat (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir oder Darunavir, 12 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-537)

Modul 1

(PDF 663,08 kB)

Modul 2

(PDF 622,66 kB)

Modul 3

(PDF 772,70 kB)

Modul 4

(PDF 2,60 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,79 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cobicistat (Tybost®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/543/>

01.07.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobicistat (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir)
Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2..

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche Patienten mit HIV-1 von 12 – 17 Jahren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cobicistat

- Ritonavir

Stand der Information: Februar 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 216.65 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2020
 - Mündliche Anhörung: 11.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

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 **22.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cobicistat - 2020-04-01-D-537*). 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 11.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 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: Anfang Oktober 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/543/>

01.07.2020 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.08.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.07.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dransfeld, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Beyer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Cobicistat (Tybost®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung von Cobicistat (COBI) als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir (ATV) 300 mg einmal täglich oder Darunavir (DRV) 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind, erfolgte am 19. September 2013. Mit der Zulassungserweiterung am 9. März 2020 umfasst das Anwendungsgebiet von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) nun auch die Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg, die im Rahmen der Nutzenbewertung im Dossier dargestellt wurde.</p> <p>Die Erweiterung der Zulassung erfolgte auf Basis der einarmigen, offenen Studie GS-US-216-0128, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von COBI in einer wichtigen Teilpopulation zeigt, dass zu einer Zulassung durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) geführt hat. Die Studie wurde im Dossier aufgrund ihrer Relevanz und aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz präsentiert, da jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für das relevante Anwendungsgebiet vorliegen, wurde sie nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird vollumfänglich gefolgt. Entsprechend verzichtet Gilead auf die Stellungnahme zu allgemeinen oder spezifischen Punkten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.2 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Cobicistat/Tybost®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anmerkungen zu Abschnitt 3.1.3 der IQWiG Nutzenbewertung (Seiten 7-9): Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) kommt in Modul 3 seines Dossiers unter Berücksichtigung der im Dossier herangezogenen Quellen auf 125 Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren, die sowohl antiretroviral (ART) therapienaiv als auch ART vorbehandelt sind.</p> <p>Das IQWiG bewertet das Vorgehen zur Ableitung der GKV-Zielpopulation als rechnerisch nachvollziehbar, sieht jedoch methodische Aspekte, die insgesamt zu einer Unterschätzung der Angaben führen würden (1).</p> <p>Die laut IQWiG zu beachtenden Aspekte sind zusammengefasst:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Vernachlässigung der im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Fälle, was zu einer Unterschätzung führt.2) Nicht Berücksichtigung der Einschränkung auf die Anwendung nach Körpergewicht sowie möglicher Todesfälle der in die Berechnung eingegangenen Jahre 2003 bis 2019 was insgesamt zu einer Überschätzung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt.</p> <p>3) Berücksichtigung der Anzahl an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 ml/min ergäbe sich nicht zwangsläufig aufgrund der Angaben des EPAR, weshalb dieser Rechenschritt obsolet und damit potenziell zu einer <u>Unterschätzung</u> führt.</p> <p>Unter bestimmten Annahmen lassen sich die zu beachtenden Aspekte des IQWiG auch in Zahlen ausdrücken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Auf Basis der veröffentlichten Daten des RKI gibt es in Deutschland in den Jahren 2014-2019 jährlich zwischen 10-24 Neuinfektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren. Unter der Annahme eines Durchschnittswertes könnte man die vom IQWiG angemerkte Unterschätzung mit ca. 16 Neuinfektionen beziffern.2. Bei Erwachsenen kann man von einer Sterberate von ca. 0,5% ausgehen, die man ggf. auch auf das Alter < 18 Jahren übertragen könnte. Bezogen auf die Rechnung für das Jahr 2020 und die Größe der Zielpopulation von 125 Patienten ergeben sich rechnerisch also 0,63 Sterbefälle pro Jahr. Aufsummiert auf die, in die Berechnung des pU eingegangenen Jahre (Anzahl:17), kann man von einer Überschätzung von 10,7 Patienten ausgehen. Das	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchschnittliche Körpergewicht von Jugendlichen liegt zwischen 47,1 kg bei 12-13-Jährigen und 67,0 kg bei 17-18-Jährigen. Es ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der HIV-Infizierten in dieser Altersgruppe die mindestens erforderlichen 35 bzw. 40 kg Körpergewicht gemäß Fachinformation von Cobicistat haben und dieser Aspekt keinen Einfluss auf die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe hat.</p> <p>3. Basierend auf der angenommenen Größe der Zielpopulation von 125 Patienten und der Annahme, dass 6,7% der Patienten eine eGFR unter 70 ml/min haben, ergibt sich eine Unterschätzung von 8,4 Patienten.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Unter- und Überschätzungen ergibt sich zusammenfassend eine Unterschätzung von ca. 13,7 Patienten. Die Berechnung der Größe der Zielpopulation bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen ist bekanntermaßen mit Unsicherheiten behaftet, da es neben dem RKI wenig valide Quellen gibt und diese Population im deutschen Versorgungsalltag zum Glück eine absolute Minderheit darstellt. Aus Sicht von MSD ist die Relevanz einer möglichen Unterschätzung bei der Berechnung der Zielpopulation als zu vernachlässigen einzustufen.</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Cobicistat (Tybost®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Cobicistat (Tybost®) von Gilead Sciences GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von (i) mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder (ii) mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Ritonavir bestimmt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Laut Begründung hatte der Hersteller keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt. Im Dossier wurde kein Zusatznutzen beansprucht.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cobicistat (D-537)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. August 2020

von 10.00 Uhr bis 10.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Beyer
Frau Dr. Steck

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA. Wir sind im § 35 a-Verfahren, hier konkret neues Anwendungsgebiet von Cobicistat, HIV-Infektion, Kombination für zwölf- bis unter 18-jährige Jugendliche.

Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juni 2020. Dazu haben Stellung genommen: Gilead Sciences GmbH, MSD SHARP & DOHME und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Gilead Sciences müssten Frau Dransfeld und Herr Kandlbinder da sein. – Ja. Für MSD SHARP & DOHME müssten Herr Dr. Beyer und Frau Dr. Steck da sein. – Ja. Für den vfa ist Herr Dr. Rasch da. – Danke. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich, wie es üblich ist, zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Danach werden wir relativ schnell mit der Frage-und-Antwort-Runde fertig sein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Herzlichen Dank. Schönen guten Morgen. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst darf ich uns kurz vorstellen: Herr Kandlbinder leitet bei Gilead die Abteilung Market Access. Ich bin in der Abteilung verantwortlich für die Bereiche HIV und Lebererkrankungen sowie für das Remdesivir. Heute kann ich es in der Tat sehr kurz machen. Wie aktuell von Herrn Professor Hecken eingeleitet, befasst sich das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren mit Cobicistat. Cobicistat ist ein pharmakokinetischer Verstärker, der in Kombination mit den Proteasehemmern Darunavir und Atazanavir zugelassen ist.

Basis des Verfahrens ist die Zulassungserweiterung, wie gerade schon erwähnt, auf die jugendlichen Patienten zwischen zwölf und 17 Jahren. Wie in dieser Patientenpopulation üblich, wurde eine einarmige Zulassungsstudie durchgeführt, die wir mit dem Dossier komplett vorgelegt, aber in dieser Konstellation keinen Zusatznutzen abgeleitet haben.

Das IQWiG ist hierzu unserer Einschätzung gefolgt, und wir sind wiederum der Einschätzung des IQWiG gefolgt. Aus diesem Grund gab es tatsächlich unsererseits keine Aspekte, die wir in der Stellungnahme hätten noch einmal diskutieren wollen. Damit kann ich bereits wieder schließen und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dransfeld. – Fragen gibt es vermutlich keine. Gibt es Fragen? – Ich sehe keine. Dann sind wir deutlich früher fertig. Ich bedanke mich. Frau Dransfeld, Sie werden das abschließend nicht noch einmal vortragen wollen, sondern wir nehmen das, was Sie als Einleitung gebracht haben, auch als zusammenfassendes Fazit nach dieser drei Minuten dauernden Anhörung. Ich glaube, wir brauchen das nicht künstlich zu verlängern, weil hier nichts zu diskutieren ist. Dann haben wir den gesetzlichen Formalia Genüge getan. Mehr können wir heute an dieser Stelle nicht.

Ich bedanke mich, und damit schließen wir die Anhörung. Bis zum nächsten Mal, dann haben wir mehr zu besprechen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:05 U

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt