

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff 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 VI! 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 Friedrichs 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 ein-armigen Studie und dabei auch noch auf historischen pharmakokinetischen Daten zu Darunavir. Inso-

fern kann man hier eindeutig festhalten, 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 ein-armigen 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