



IQWiG-Berichte – Nr. 935

**Cobicistat
(HIV-Infektion bei
Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-37
Version: 1.0
Stand: 26.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cobicistat (HIV-Infektion bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-37

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Viviane Reijak
- Katharina Biester
- Petra Kohlepp
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Dominik Schierbaum
- Guido Skipka

Schlagwörter: Cobicistat, Atazanavirsulfat, Darunavir, HIV-Infektionen, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Cobicistat, Atazanavir Sulfate, Darunavir, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	7
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	7
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	7
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	7
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	7
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	13
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5	Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cobicistat	3
Tabelle 3: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cobicistat	5
Tabelle 5: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 6: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AM	Arzneimittel
ATV	Atazanavir
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P450
DRV	Darunavir
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European public Assessment Report
FTC	2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine (Emtricitabin)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MATE	Multidrug And Toxin Extrusion Protein
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
P-gp	P-Glykoprotein
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cobicistat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cobicistat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg 1-mal täglich oder Darunavir 800 mg 1-mal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie im Vergleich mit Ritonavir als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (bei Kombination mit Atazanavir) oder ≥ 40 kg (bei Kombination mit Darunavir), die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cobicistat

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	Ritonavir

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1-infizierten Jugendlichen ab

12 Jahren vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobicistat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cobicistat.

Tabelle 3: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	Ritonavir	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir
G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg 1-mal täglich oder Darunavir 800 mg 1-mal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie im Vergleich mit Ritonavir als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (bei Kombination mit Atazanavir) oder ≥ 40 kg (bei Kombination mit Darunavir), die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cobicistat

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	Ritonavir

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir
G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cobicistat (Stand zum 19.02.2020)
- bibliografische Recherche zu Cobicistat (letzte Suche am 19.02.2020)
- Suche in Studienregistern zu Cobicistat (letzte Suche am 19.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cobicistat (letzte Suche am 16.04.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT mit HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zum Vergleich von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU stellt die Daten der laufenden, 1-armigen Zulassungsstudie GS-US-216-0128 [2] dar. Da die Studie keinen Vergleich untersucht, sieht der pU diese Studie für die Nutzenbewertung als nicht relevant an und zieht sie daher für seine Nutzenbewertung nicht heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobicistat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cobicistat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	Ritonavir	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir
G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Die oben beschriebene Einschätzung zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir oder Darunavir im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei mit dem 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

angewendet [3].

In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg oder mindestens 40 kg, die mit dem HIV-1 infiziert sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf besteht. Eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen sei zwingend notwendig, um eine individuell optimale Therapie für Patientinnen und Patienten lebenslang sicherzustellen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Zunächst führt der pU eine Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 durch [4]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 18.02.2020. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2003 bis 2019. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldefälle in den jeweiligen Diagnosejahren differenziert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die zwischen 2003 und 2019 neu

gemeldeten Fälle, die im Jahr 2020 in die Alterskategorie ≥ 12 bis < 18 Jahre fallen. Unter der Annahme, dass der Einfluss von Todesfällen als gering anzusehen ist und daher vernachlässigt werden kann, ermittelt der pU eine Anzahl von 154 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren, die im Betrachtungsjahr 2020 mit dem HIV-1 infiziert sind.

Laut pU darf eine Therapie mit Cobicistat nicht bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 70 ml/min eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Dadurch reduziert sich laut pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen, die eine eGFR von ≥ 70 ml/min aufweisen. Von der im vorigen Schritt berechneten Anzahl zieht der pU deshalb 11 Patientinnen und Patienten ab. Dies entspricht einem Anteilswert von 6,9 %, den er auf Grundlage der Basischarakteristika von 35 192 HIV-positiven Patientinnen und Patienten einer prospektiven Kohortenstudie aus Europa, Australien und den USA [5] ermittelt. Für die Anteilsberechnung trifft der pU die Annahme, dass die Patientenzahl mit einer eGFR im Bereich von 60,1 bis 90 ml/min entsprechend der Gesamtverteilung einer exponentiellen Verteilung folgt. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 143 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind und eine eGFR von ≥ 70 ml/min aufweisen.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,5 % berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es sind jedoch folgende methodische Aspekte zu beachten:

- Wie der pU im Dossier selbst angibt, werden durch sein Vorgehen diejenigen Patientinnen und Patienten im Alter zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren vernachlässigt, die im Betrachtungsjahr neu diagnostiziert werden und für die somit eine Behandlung mit Cobicistat infrage kommt. Dies führt zu einer Unterschätzung.
- Der pU geht nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg bzw. ≥ 40 kg ein. Außerdem geht er für das Betrachtungsjahr davon aus, dass alle relevanten Fälle der Jahre 2003 bis 2019 noch leben. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung führen.
- Eine Behandlung mit Cobicistat von Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min darf laut European public Assessment Report (EPAR) Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [3] lediglich nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Dennoch kann für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 70 ml/min eine Behandlung mit Cobicistat infrage kommen, falls für keinen

der gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Dieser Schritt führt daher ebenfalls potenziell zu einer Unterschätzung.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung darstellen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht nicht davon aus, dass sich die Anzahl der jugendlichen Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-Infektion in den kommenden Jahren maßgeblich ändern wird. Langfristig kann laut pU jedoch davon ausgegangen werden, dass es durch die Präexpositionsprophylaxe zu einer Abnahme der Anzahl der Patientinnen und Patienten kommen kann.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Ritonavir als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Der pU macht Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Cobicistat und Ritonavir. Zu den weiteren Wirkstoffen der antiretroviralen Therapie, die in Kombination mit Cobicistat bzw. Ritonavir gegeben werden, macht der pU keine Angaben. Er argumentiert, dass Cobicistat und Ritonavir als pharmakokinetische Verstärker für die jeweils gleichen Proteaseinhibitoren (Atazanavir und Darunavir) eingesetzt werden und somit identische zusätzliche Kosten entstehen. Ebenso geht der pU davon aus, dass die beim Einsatz von Atazanavir und Darunavir indizierten anderen antiretroviralen Substanzen im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie bei beiden Boostern gleich sind. Dieses Vorgehen ist nur teilweise nachvollziehbar, da bei einer Kombination von Cobicistat mit Darunavir für einen Teil der Zielpopulation andere Behandlungsmodi empfohlen werden als für eine Kombination von Ritonavir mit Darunavir (siehe Abschnitt 3.2.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Cobicistat und Ritonavir geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie mit einer 1-mal täglichen Gabe aus. Diese Angabe ist für Cobicistat plausibel und entspricht den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [3]. Für die Kombination von Ritonavir mit Darunavir wird gemäß Fachinformation [6] im Allgemeinen eine 2-mal tägliche Einnahme für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche empfohlen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cobicistat entsprechen den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [3].

Für Ritonavir in Kombination mit Darunavir kann sich bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen aufgrund des alternativen Behandlungsschemas ein höherer Verbrauch ergeben.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cobicistat und Ritonavir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Cobicistat und Ritonavir keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den Arzneimitteln besteht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cobicistat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 510,27 € Die angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für Ritonavir ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 491,27 € Diese beinhalten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angabe ist als Untergrenze plausibel. Für antiretroviral vorbehandelte Patientinnen und Patienten fallen bei 2-mal täglicher Gabe in Kombination mit Darunavir (siehe Abschnitt 3.2.1) höhere Jahrestherapiekosten für Ritonavir an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile ergeben. Auf Basis der Studie GS-US-216-0128 [2] weist der pU für Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben, einen Anteil in Höhe von 9,1 % aus. Insgesamt geht der pU davon aus, dass der Marktanteil von Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker bei ca. 6 % liegen wird. Eine Quelle für diese Schätzung nennt der pU nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar, da bspw. neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bei der Schätzung nicht berücksichtigt wurden.

Die Jahrestherapiekosten für Cobicistat sind plausibel. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Ritonavir stellen eine plausible Untergrenze dar. Für antiretroviral vorbehandelte Patientinnen und Patienten können höhere Jahrestherapiekosten für Ritonavir anfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cobicistat ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg 1-mal täglich oder Darunavir 800 mg 1-mal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (bei Kombination mit Atazanavir) oder ≥ 40 kg (bei Kombination mit Darunavir) angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Cobicistat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	Ritonavir	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cobicistat	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	125	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die vom pU angegebene Anzahl eine Unterschätzung darstellt.
a. Angabe des pU b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cobicistat	Jugendliche im Alter ab 12 Jahren mit HIV-1-Infektion ^b	510,27 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Ritonavir		491,27 ^c	Die Jahrestherapiekosten stellen eine plausible Untergrenze dar. Für antiretroviral vorbehandelte Patientinnen und Patienten können höhere Jahrestherapiekosten anfallen.

a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.
b. Körpergewicht von ≥ 35 kg bei Kombination mit Atazanavir oder ≥ 40 kg bei Kombination mit Darunavir
c. Zusätzlich fallen laut pU Kosten für eine antiretrovirale Kombinationstherapie an, die sich zwischen Cobicistat und Ritonavir nicht unterscheiden. Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche sind jedoch unterschiedliche Kosten für Darunavir möglich.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. COBI wird in Kombination mit ATV oder DRV angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale dieser AM zu beachten. COBI muss gleichzeitig mit ATV oder DRV einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von COBI mit folgenden AM kann potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust der therapeutischen Wirkung führen und ist kontraindiziert: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Lurasidon, Sildenafil, oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut, Dabigatranetexilat.

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und

DRV). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen, da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von COBI zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von ATV oder DRV nicht ausreichen. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von COBI führt.

COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von AM erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. COBI hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten AM führen.

Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von COBI bei Schwangeren vor. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden. COBI und ATV sollen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus und die Mutter rechtfertigt.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gilead Sciences. A phase 2/3, multicenter, open-label, multicohort, two-part study evaluating pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of cobicistat-boosted atazanavir (ATV/co) or cobicistat-boosted darunavir (DRV/co), administered with a background regimen (BR) in HIV-1 infected, treatment-experienced, virologically suppressed pediatric subjects: interim 1 clinical study report; GS-US-216-0128. 2019.
3. European Medicines Agency. Tybost: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 04.2019 [Zugriff: 28.04.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147370/anx_147370_de.pdf.
4. Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0: HIV-Inzidenzen bei Jugendlichen in Deutschland [online]. [Zugriff: 18.02.2020]. URL: <https://survstat.rki.de/>.
5. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D: poster no. 810. CROI 2013.
6. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir); Stand der Information: Mai. 2019.