

Beschluss

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)

Letermovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung,
Prophylaxe nach Nierentransplantation)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Letermovir gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Letermovir

Beschluss vom: 6. Juni 2024
In Kraft getreten am: 6. Juni 2024
BAz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

Prevymis wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ganciclovir oder Valganciclovir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Valganciclovir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

1 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-137) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail Nachteil bei allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie MK-8228-002: RCT, Vergleich von Letemovir vs. Valganciclovir, Behandlung bis Woche 28 nach Nierentransplantation, Beobachtung bis Woche 52 nach Nierentransplantation.

Mortalität

Endpunkt	Letemovir		Valganciclovir		Letemovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-mortalität bis Woche 52	289	4 (1,4)	297	3 (1,0)	1,41 [0,32; 6,33]; 0,651

Morbidität

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	N ^{a,b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a,b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität bis Woche 52					
Transplantatverlust	289	2 (0,7)	297	6 (2,0)	0,37 ^d [0,09; 1,51]; 0,167
schwere CMV-Erkrankung	289	35 (12,1)	297	34 (11,4)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,796
Gesamthospitalisierung	289	127 (43,9)	297	151 (50,8)	0,87 [0,73; 1,03]; 0,098
CMV-Endorganerkrankung ^e	289	6 (2,1)	297	1 (0,3)	4,42 ^d [0,99; 19,61]; 0,051
NODAT ^f	289	18 (6,2)	297	20 (6,7)	0,92 [0,50; 1,69]; 0,782
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Verbesserung) ^g	284	100 (35,2)	294	98 (33,3)	1,06 [0,84; 1,32]; 0,639

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52)					
körperlicher Summenscore (PCS) ^h	284	120 (42,3)	292	101 (34,6)	1,22 [0,99; 1,50]; 0,061
psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	284	33 (11,6)	292	44 (15,1)	0,77 [0,51; 1,18]; 0,227
körperliche Funktionsfähigkeit	284	136 (47,9)	292	141 (48,3)	0,99 [0,84; 1,17]
körperliche Rollenfunktion	284	125 (44,0)	292	118 (40,4)	1,09 [0,90; 1,32]

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI] p-Wert ^c
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
körperlicher Schmerz	284	119 (41,9)	292	106 (36,3)	1,15 [0,94; 1,41]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	284	88 (31,0)	292	74 (25,3)	1,22 [0,94; 1,59]
Vitalität	284	115 (40,5)	292	99 (33,9)	1,19 [0,96; 1,48]
soziale Funktionsfähigkeit	284	88 (31,0)	292	83 (28,4)	1,09 [0,85; 1,40]
emotionale Rollenfunktion	284	64 (22,5)	292	60 (20,5)	1,10 [0,80; 1,50]
psychisches Wohlbefinden	284	69 (24,3)	292	67 (22,9)	1,06 [0,79; 1,42]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI] p-Wert ^j
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (bis Woche 30)					
UEs (ergänzend dargestellt)	292	271 (92,8)	297	276 (92,9)	–
SUEs	292	106 (36,3)	297	113 (38,1)	0,95 [0,77; 1,18]; 0,661
Abbruch wegen UEs	292	12 (4,1)	297	40 (13,5)	0,31 [0,16; 0,57]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse (bis Woche 30)					
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	292	13 (4,5)	297	4 (1,4)	3,31 [1,09; 10,02]; 0,025

- a. Full-Analysis-Set-Population, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfängerzugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) detektierbar war.
- b. Endpunkte der Kategorie Morbidität (außer Gesundheitszustand): fehlende Werte wurden mittels dem „Observed Failure“-Ansatz ersetzt.
- c. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nichtgabe), p-Wert aus Wald-Test.
- d. Peto-Odds Ratio (bei Ereignisanteilen von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)
- e. Es sind folgende Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Pneumonie, je in Verbindung mit einem CMV-Nachweis und durch ein verblindetes Clinical Adjudication Committee bestätigt
- f. Definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO- (World Health Organisation) und ADA- (American Diabetes Association) Richtlinien.
- g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.
- h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70).
- i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70).
- j. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, unstratifiziert, p-Wert aus Wald-Test

Verwendete Abkürzungen:

CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

ca. 320 Patientinnen und 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 Prevymis (Wirkstoff: Letemovir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Letermovir sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir	33 600,56 € - 76 365,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ganciclovir	8 100,96 € - 11 862,12 €
Valganciclovir	3 652,11 € €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken