

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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen. Euro Grenze: CMV-
Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach
Stammzelltransplantation)

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 20. Juni 2024 (BAnz AT 30.07.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Letermovir in der Fassung des Beschlusses vom 2. August 2018 (BAnz AT 28.08.2018 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Letermovir wie folgt ergänzt:

Letermovir

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Prevymis wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-139) und dem Addendum (A24-48) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil bei schwerer CMV-Reaktivierung/-Erkrankung und klinisch bedeutsamer CMV-Infektion.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil bei Erkrankungen des Nervensystems, sowie Vorteil bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MK-8228-002: randomisierte kontrollierte Studie, doppelt verblindet, direkter Vergleich von Letermovir vs. Placebo, Behandlung bis Woche 14 nach Stammzelltransplantation, Beobachtung bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation.

Mortalität

Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^b bzw. RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben (bis Woche 24)	325	n. e. 40 (12,3)	170	n. e. 32 (18,8)	HR: 0,62 [0,39; 0,98]; 0,042 RR: 0,65 [0,43; 1,001]; 0,052
Gesamtüberleben (bis Woche 48) ^c	325	n. e. 76 (23,4)	170	n. e. 46 (27,1)	HR: 0,79 [0,55; 1,14]; 0,214 RR: 0,86 [0,63; 1,19]; 0,422

Morbidität

Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^e
Morbidität					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion (kombinierter Endpunkt aus „Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung“ und „Einleiten einer präemptiven Therapie“)					
– Woche 24	325	57 (17,5)	170	71 (41,8)	0,42 [0,31; 0,56]; <0,001
– Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ^f					
– Woche 24	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)	0,87 [0,21; 3,60]; 0,879
– Woche 48	325	8 (2,5)	170	6 (3,5)	0,70 [0,25; 1,98]; 0,571 ^g
– Einleiten einer präemptiven Therapie					
– Woche 24	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)	0,40 [0,29; 0,55]; <0,001
schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ^h (Woche 48)	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77]; 0,009
Gesamthospitalisierung (Woche 48)	325	181 (55,7)	170	103 (60,6)	0,92 [0,79; 1,07]; 0,325 ^g
akute GvHD ⁱ (Woche 48)	325	85 (26,2)	170	48 (28,2)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,638 ^g

Endpunkt:	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo
	N ^j	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^k (SE)	MD [95%-KI] p-Wert ^k
EQ-5D VAS ^l	243	62,9 (20,5)	14,0 (1,6)	135	62,3 (19,5)	10,7 (2,1)	3,27 [-0,91; 7,46]; 0,125

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt:	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo
	N ^j	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^k (SE)	N ^j	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^k (SE)	MD [95%-KI] p-Wert ^k
FACT-BMT™							
Gesamtscore	258	99,0 (20,3)	8,6 (1,6)	138	99,2 (18,3)	5,5 (2,2)	3,11 [-1,63; 7,84]; 0,198
körperliches Wohlbefinden	258	17,6 (6,4)	4,4 (0,5)	138	17,9 (6,4)	3,6 (0,6)	0,86 [-0,32; 2,05]
soziales/familiäres Wohlbefinden	258	23,1 (3,9)	-1,5 (0,4)	138	23,0 (4,5)	-1,6 (0,5)	0,09 [-1,01; 1,18]
emotionales Wohlbefinden	258	18,9 (3,8)	0,3 (0,3)	138	18,6 (3,9)	0,1 (0,4)	0,22 [-0,71; 1,15]
funktionales Wohlbefinden	258	14,4 (5,8)	2,8 (0,5)	138	14,6 (5,3)	2,1 (0,6)	0,64 [-0,74; 2,03]
Stammzelltransplantationsspezifische Subskala	258	25,1 (6,1)	2,6 (0,5)	138	25,1 (5,7)	1,3 (0,7)	1,28 [-0,18; 2,74]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ⁿ
Nebenwirkungen° (bis Woche 16)					
UEs (ergänzend dargestellt)	373	0,4 [0,4; 0,6] 357 (95,7)	192	0,6 [0,4; 0,7] 185 (96,4)	–
SUEs	373	15,3 [15,1; 15,6] 145 (38,9)	192	n. e. [11,1; n. b.] 72 (37,5)	0,90 [0,67; 1,19]; 0,450

Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ⁿ
Abbruch wegen UEs	373	n. e. 47 (12,6)	192	n. e. 21 (10,9)	1,06 [0,63; 1,78]; 0,818
Spezifische unerwünschte Ereignisse (bis Woche 16)					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)	373	n. e. 12 (3,2)	192	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,020
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	373	n. e. 10 (2,7)	192	n. e. 11 (5,7)	0,39 [0,16; 0,92]; 0,032
<p>a. Mortalität, Nebenwirkungen: All-Participants-as-Treated-Population, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Morbidität: EQ-5D-VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig), p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c. Für 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm liegen keine Angaben zum Überlebensstatus nach Studienabbruch vor.</p> <p>d. Full-Analysis-Set-Population, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn durch das Zentrallabor festgestellt wurde.</p> <p>e. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig), p-Wert aus Wald-Test</p> <p>f. Es sind folgende Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 11), Pneumonie (n = 1) und Retinitis (n = 2).</p> <p>g. Berechnung des IQWiG von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)</p> <p>h. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung</p> <p>i. definiert als akute GvHD mit Schweregrad ≥ 2</p> <p>j. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>k. cLDA-Modell adjustiert bezüglich CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig) unter Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte</p> <p>l. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p>					

Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ⁿ
<p>m. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite: Gesamtscore 0 bis 148 Punkte; körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden jeweils 0 bis 28 Punkte; emotionales Wohlbefinden 0 bis 24 Punkte; stammzelltransplantationsspezifische Subskala 0 bis 40 Punkte).</p> <p>n. Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>o. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen</p> <p>Verwendete Abkürzungen: cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

circa 1 400 – 1 800 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: Letermovir) 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 allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir	26 245,69 € - 38 178,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

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:

Erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, 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