

Tragende Gründe

zum 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 Mio. Euro Grenze: CMV-
Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach
Stammzelltransplantation)

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	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	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 die 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 Letermovir (Prevymis) wurde am 15. Februar 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Prevymis zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung/Erkrankung nach Stammzelltransplantation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 2. August 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Letermovir im Anwendungsgebiet „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“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag

von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Dezember 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 12. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 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 Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Letermovir 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 Letermovir (Prevymis) gemäß Fachinformation

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 06.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie Letermovir:

Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Letermovir sind zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Erkrankung die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patientinnen und Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs)), Valaciclovir (nach Organtransplantation), Valganciclovir (bei CMV-negativen Patientinnen und Patienten, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie) zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nichtmedikamentösen Maßnahmen in Betracht.
- zu 3. Es liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Letermovir vom 2. August 2018 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurden die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ sowie zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

Im Rahmen der Leitlinien wird eine Prophylaxe nach allo-HSCT nicht grundsätzlich, sondern nur bei Hochrisikopatienten (u.a. aktive CMV-Infektion vor allo-HSCT, E+ oder S+ Patienten nach in vivo T-Zell-Depletion) empfohlen. Sofern dennoch eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, kann eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir erfolgen, welche allerdings durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie belastet ist, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt.

Die klinischen Fachgesellschaften empfehlen zur Minimierung des CMV-Risikos eine adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus, die prophylaktische Gabe des hier bewerteten Letermovir bei CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten und ein prospektives mindestens wöchentliches Monitoring mittels CMV-PCR. Erst bei einer

klinisch relevanten Virämie soll eine präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika wie (Val) Ganciclovir oder Foscarnet erfolgen.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird daher für erwachsene, CMV-seropositive Empfängerinnen bzw. Empfänger nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist, „Beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patientin / des Patienten, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Letermovir wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studie MK-8228-001 vor. Es handelt sich um eine randomisierte und doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir im Vergleich mit Placebo, die multizentrisch an 67 Zentren in 20 Ländern durchgeführt wurde.

In dieser Studie erhielten erwachsene CMV-positive Empfängerinnen bzw. Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation im Verhältnis 2:1 randomisiert Letermovir (N = 373) bzw. Placebo (N = 192) (all participants as treated, APaT-Population). 70 der Studienteilnehmenden erhielten eine Dosis der Studienmedikation, konnten aber für die Auswertung der Wirksamkeitseindpunkte nicht berücksichtigt werden, da in einer Kontrolluntersuchung, deren Ergebnis erst nach der Randomisierung vorlag, eine CMV-Virämie bereits zu Studienbeginn festgestellt wurde. Die FAS-(full analysis set) Population setzt sich somit aus 495 (Letermovir: N = 325; Placebo: N = 170) Patientinnen und Patienten zusammen.

Zulassungsgemäß begann die Behandlung zwischen dem Tag der Transplantation und bis zu 28 Tage nach der Transplantation und erfolgte bis zum 100. Tag (14 Wochen) nach der Transplantation. Die CMV-DNA-Konzentration wurde bei allen Studienteilnehmenden regelmäßig bis Woche 48 untersucht und ggf. eine präemptive Therapie eingeleitet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ wird daher als umgesetzt angesehen.

Gemäß Zulassung kann für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage hinaus von Nutzen sein. Diese Möglichkeit der Verlängerung bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht.

Die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden jeweils zu Woche 14, 24 und 48 erfasst, die unerwünschten Ereignisse zu Woche 16. Für die

Bewertung des Zusatznutzens werden, soweit vorhanden, in der Regel die Auswertungen bis Woche 48 herangezogen, da diese jeweils die längsten Beobachtungszeiträume abdecken.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der retrospektiven Beobachtungsstudie CELESTIAL vor. Diese Daten werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen nach Stammzelltransplantation liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Für insgesamt 14 Studienteilnehmende fehlen Angaben zum Überlebensstatus, was aber aufgrund des geringen Anteils, der zudem in beiden Studienarmen vergleichbar ist, für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Für diesen Zeitraum zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir in der Ereigniszeitanalyse (Effektschätzung mittels Hazard Ratio) nach 24 Wochen, jedoch bestätigt sich dieser Vorteil nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen.

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, CMV-Organerkrankung und Einleiten einer präemptiven Therapie

Das Auftreten einer CMV-Organerkrankung ist unmittelbar patientenrelevant. Hinsichtlich der beobachteten Ereignisse zeigt sich zu keinem der Auswertungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des im Vergleich zu den tatsächlich beobachteten Ereignissen hohen Anteils an fehlenden Werten (> 30% in beiden Behandlungsarmen) kann die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Ersetzungsstrategie (Non-Completer = Failure) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine CMV-Virämie veranlasst, wobei die patientenindividuelle Einschätzung der klinischen Symptomatik durch die behandelnde Person ebenfalls in die Entscheidung einfließt. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patientinnen und Patienten wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen. Hierzu liegen Daten zu Woche 24 vor, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zeigt. Es liegen keine Daten für die gesamte Studiendauer bis Woche 48 vor.

Beim Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Er setzt sich aus den Endpunkten „CMV-Organerkrankung“ und „Einleiten einer präemptiven Therapie“ zusammen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu Woche 24 aufgrund des Vorteils in der Komponente

„Einleiten einer präemptiven Therapie“. Für den kombinierten Endpunkt liegen keine Daten zu Woche 48 vor.

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung und Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierungen / CMV-Erkrankungen ist definiert als erneute Hospitalisierung aufgrund von CMV-Reaktivierungen/Erkrankungen nach der initialen Entlassung aus dem Krankenhaus (Rehospitalisierung). Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten ist grundsätzlich patientenrelevant. Aufgrund länder- und gesundheitssystemspezifischer Faktoren bei multizentrischem Studiendesign besteht bei den Endpunkten jedoch ein Verzerrungspotenzial. Zu Woche 48 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Auch bei diesem Endpunkt ergibt sich aus einem hohen Anteil fehlender Werte ein Verzerrungspotenzial, insbesondere vor dem Hintergrund der insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen.

Die Gesamt-Hospitalisierungsrate unterscheidet sich zum selben Auswertungszeitpunkt nicht statistisch signifikant.

Akute Graft-versus-Host-Disease

Eine Einteilung nach Schweregrad erfolgte in der Studie lediglich für die akute Graft-versus-host-Disease (GvHD). Für die Auswertung werden die Analysen zur akuten GvHD mit Schweregrad ≥ 2 , welcher die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert, als patientenrelevant berücksichtigt, da eine GvHD mit Schweregrad 1 potenziell nur auf Veränderungen von Laborparametern beruht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Endpunkt akute Graft-versus-Host-Disease zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten, der mittels visueller Analogskala des EQ-5D-(EuroQoL 5 Dimensions)-3L-Fragebogens abgebildet wurde, ist patientenrelevant. In der Auswertung der stetigen Daten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

FACT-BMT

Das Instrument FACT-BMT zur Erhebung der Lebensqualität setzt sich aus dem generischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der 12 Items umfassenden Skala „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS) zusammen. Der Gesamtscore ist ausreichend validiert und die Operationalisierung nachvollziehbar. In der Auswertung der stetigen Daten, die auf Basis von 10 Items der BMTS-Subskala durchgeführt wurden, ergeben sich weder für den Gesamtscore noch für die Subskalen (körperliches Wohlbefinden, soziales/ familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und die Stammzelltransplantations-spezifische Subskala) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

In der Studie MK-8228-001 wurden unerwünschte Ereignisse bis zu Woche 16 nach Transplantation, d.h. mit einer Nachbeobachtung von 2 Wochen nach Therapieende, erhoben. Somit wurden die unerwünschten Ereignisse über einen verkürzten Zeitraum erfasst.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird bei auftretender CMV-Reaktivierung eine präemptive Therapie eingeleitet, die einen wesentlichen Bestandteil der Therapiestrategie bei Versagen der Prophylaxe mit Letemovir und bei beobachtendem Abwarten darstellt.

Unbenommen einer abschließenden Beurteilung der Relevanz von unerwünschten Ereignissen für die Nutzenbewertung, die unter einer ggf. nachfolgenden präemptiven Therapie auftreten, werden der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen bis zu Woche 16 nach Transplantation zugrunde gelegt.

Bei den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen UEs zeigen sich zu Woche 16 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Personen mit schweren unerwünschten Ereignissen und einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektionen, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle/fungale Infektionen als Ereignisse, die das Versagen der Prophylaxe erfassen) war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Mit der Darstellung der Endpunkte CMV-Virämie/-Infektion und GvHD in der Endpunktkategorie Morbidität wird bereits sichergestellt, dass Unterschiede zwischen den Gruppen erfasst werden, wodurch sich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Auswertung im Rahmen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen erübrigt.

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigt sich zu Woche 16 im Detail ein statistisch signifikanter Nachteil für Letemovir im Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ und ein statistisch signifikanter Vorteil für Letemovir im Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und der Harnwege“.

Gesamtbewertung

In der Gesamtmortalität besteht ein Vorteil nach einer Beobachtungsdauer von 24 Wochen, der sich jedoch nach 48 Wochen nicht bestätigt. Zudem sind Vorteile von Letemovir gegenüber Placebo in der Endpunktkategorie Morbidität (in den Endpunkten klinisch bedeutsame CMV-Infektion und schwere CMV-Reaktivierungen/CMV-Erkrankungen) zu beobachten. In weiteren Morbiditätsendpunkten, in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen ergaben sich weder eindeutige Vor- noch Nachteile für Letemovir.

In der Gesamtschau wird daher auf Basis der Ergebnisse zu den Endpunkten klinisch bedeutsame CMV-Infektion und schwere CMV-Reaktivierungen/CMV-Erkrankungen ein Zusatznutzen festgestellt.

Es bestehen Unsicherheiten bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung und akute GvHD aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte. Zudem resultieren Unsicherheiten aus der verkürzten Beobachtungsdauer der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.

Anhand dieser Datenlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als nicht quantifizierbar gewertet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei den vorliegenden Daten sind Unsicherheiten zu berücksichtigen, da für manche Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir in Frage kommt. Diese wurde jedoch in der Studie MK-8228-001 nicht durchgeführt.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen ergibt sich eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT).

Zudem wird für schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung aufgrund der gesundheitssystemspezifischen Faktoren bei Hospitalisierungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagesicherheit aus diesen Gründen als Anhaltspunkt einzustufen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Letermovir aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Letermovir (Prevymis) wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation(hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der RCT MK-8228-001 vor, in der Letermovir mit Placebo verglichen wurde. Die retrospektive Beobachtungsstudie CELESTIAL wird nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir nach 24 Wochen, jedoch bestätigt sich dieser Vorteil nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen. In der Endpunktkategorie Morbidität besteht ein Vorteil im Endpunkt schwere CMV-Reaktivierungen/CMV-Erkrankungen und im Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion. Bei weiteren Morbiditätsendpunkten (Gesundheitszustand, Graft-versus-Host-Disease), in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-BMT-Fragebogen) und bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine Vor- oder Nachteile von Letermovir

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung und akute GvHD ergibt sich jedoch eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung dieser Endpunkte. Zudem resultieren Unsicherheiten aus der verkürzten Beobachtungsdauer bei den Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen.

Für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung kommt eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir in Frage, die in der Studie jedoch nicht durchgeführt wurde. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten ergibt sich zudem eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung der Endpunkte Gesundheitszustand und

gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung wird aufgrund der gesundheitssystemspezifischen Faktoren bei Hospitalisierungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Die Aussagesicherheit wird aus diesen Gründen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letemovir gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

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

Die Angaben zur Patientenzahl (ca. 1 400 – 1 800 Patientinnen und Patienten) folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. In den aktuellen Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers bestehen zum einen Unsicherheiten aufgrund der Einschränkung der Krankenhausfälle auf bestimmte Fallgruppen (DRGs) bei der Ermittlung derjenigen Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben. Zudem ordnet der pharmazeutische Unternehmer bei der Berechnung der Anteilswerte für CMV-positive Patientinnen und Patienten diejenigen Empfänger bzw. Empfängerinnen, für die eine Angabe zum CMV-Serostatus fehlt, implizit der Gruppe der seronegativen Patientinnen und Patienten zu. Insgesamt muss für dieses Ergebnis der Patientenzahlen (1 363 – 1 433 Patientinnen und Patienten) daher eine Unterschätzung angenommen werden. Aus diesem Grund werden für die Obergrenze die höheren Zahlen aus dem Beschluss vom 2. August 2018 (1 800 Patientinnen und Patienten) herangezogen. Diese sind jedoch ebenfalls aufgrund der vorgenommenen Schätzungen auf Basis von DRG-Auswertungen, der Extrapolation der Zahlen für das Jahr 2018 und der Schätzung der Anzahl der CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet und können sowohl unter- als auch überschätzt sein.

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 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 Letemovir sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

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.

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt gemäß Fachinformation 480 mg täglich; die Dosis sollte auf 240 mg täglich reduziert werden, wenn Letermovir in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird. Mit der Behandlung kann am Tag der Stammzelltransplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der Transplantation. Eine Prophylaxe mit Letermovir sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation fortgeführt werden.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir	kontinuierlich, 1 x täglich	73 - 101	1	73 - 101
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir oral	480 mg	480 mg	1 x 480 mg	73 – 101	73,0 x 480 mg - 101,0 x 480 mg
Letermovir i.v.	480 mg	480 mg	1 x 480 mg	73 – 101	73,0 x 480 mg - 101,0 x 480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir 240 mg	28 FTA	5 089,45 €	2,00 €	287,37 €	4 800,08 €
Letermovir 240 mg	1 IFK	196,70 €	2,00 €	10,26 €	184,44 €
Letermovir 480 mg	28 FTA	10 121,26 €	2,00 €	574,74 €	9 544,52 €
Letermovir 480 mg	1 IFK	382,06 €	2,00 €	20,53 €	359,53 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat;

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische

Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Letermovir (Prevymis); Prevymis 240 mg/-480 mg Filmtabletten/
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Letermovir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2023 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 Letermovir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Mit Schreiben vom 22. April 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Mai 2024 übermittelt.

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 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. April 2024 14. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken