

Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation)

Addendum zum Projekt A23-139
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across several of these blocks.

ADDENDUM

Projekt: A24-48

Version: 1.0

Stand: 08.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1782

DOI: 10.60584/A24-48

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation) – Addendum zum Projekt A23-139

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.04.2024

Interne Projektnummer

A24-48

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-48>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Addendum zum Projekt A23-139 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-48>.

Schlagwörter

Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Nutzenbewertung, NCT02137772

Keywords

Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Benefit Assessment, NCT02137772

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Moritz Felsch
- Philip Kranz
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Mortalität und Morbidität	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CMV	Cytomegalievirus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.04.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-139 (Letermovir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier [2] vorgelegten Endpunkte:

- Gesamtüberleben bis Woche 24
- Einleiten einer präemptiven Therapie
- kombinierter Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MK-8228-001 herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-139 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die Auswertungen für die Endpunkte Gesamtüberleben bis Woche 24, Einleiten einer präemptiven Therapie und klinisch bedeutsame CMV-Infektion bewertet.

Anmerkungen zu den Endpunkten und Auswertungen

Gesamtüberleben

Für das vorliegende Addendum werden, wie auch bereits in der Dossierbewertung A23-139, die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben inklusive der nachträglich nach Studienabbruch erhobenen Daten zum Überlebensstatus betrachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem für die Patientinnen und Patienten ein relevantes Risiko besteht zu versterben, auch bei gleichen Beobachtungszeiten grundsätzlich Ereigniszeitanalysen zu bevorzugen. Dabei stellt die in der Dossierbewertung A23-139 herangezogene Ereigniszeitanalyse bis Woche 48 den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum dar, die auch die Ereignisse bis Woche 24 miteinschließt. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben bis Woche 24 wird auftragsgemäß im Anhang A ergänzend dargestellt. Zusätzlich wird auch das relative Risiko für den Endpunkt Gesamtüberleben bis Woche 24 und bis Woche 48 in den Ergebnissen im Anhang A ergänzend dargestellt. Hierbei zeigen sich weder zu Woche 24 noch zu Woche 48 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es liegen keine Subgruppenanalysen zu den hier betrachteten Operationalisierungen inklusive der nachträglich erhobenen Daten zum Überlebensstatus vor.

Kombinierter Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion (inklusive der Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie)

Der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion umfasst die folgenden 2 Komponenten:

- Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV
- Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung.

Wie in der Dossierbewertung A23-139 beschrieben, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant sind um für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können. Für die Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV ist die Patientenrelevanz nicht gegeben (zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-139). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [3] wurden keine weiteren relevanten Informationen zur Patientenrelevanz dieser Komponente vorgelegt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion (inklusive der Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie) zu Woche 14 und zu Woche 24 werden auftragsgemäß in Anhang A ergänzend dargestellt.

In seiner Hauptanalyse ersetzt der pU die fehlenden Werte mittels des präspezifizierten Non-Completer = Failure (NC = F) Ansatzes. Hierdurch gehen in die Hauptanalyse des pU nicht nur Patientinnen und Patienten, bei denen ein Ereignis eintrat, sondern auch Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen hatten oder aus anderen Gründen einen fehlenden Wert aufwiesen, als Ereignisse in die Analyse ein (siehe auch A23-139). In der Studie MK-8228-001 waren die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch bis Woche 24: Tod, Abbruch auf Wunsch der Patientin oder des Patienten und Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes. Die im NC = F getroffenen Annahme, dass bei den Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bis zum maßgeblichen Zeitpunkt ein Ereignis aufgetreten ist, ist nicht sachgerecht. Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten im Vergleich zu denen mit tatsächlich beobachtetem Ereignis (zu Woche 24: 65 [20,0 %] vs. 57 [17,5 %] im Interventionsarm und 32 [18,8 %] vs. 71 [41,8 %] im Vergleichsarm; zu Woche 14: 37 [11,4 %] vs. 25 [7,7 %] im Interventionsarm und 18 [10,6 %] vs. 67 [39,4 %] im Vergleichsarm) sind die vom pU herangezogenen Analysen basierend auf dem NC = F Ansatz nicht sinnvoll interpretierbar. Analog zu dem Vorgehen in A23-139 werden daher für den kombinierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion (inklusive der Einzelkomponenten Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV und Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung) die Analysen auf Basis der tatsächlich aufgetretenen Ereignisse dargestellt. Es liegen keine Subgruppenanalysen zu den hier betrachteten Operationalisierungen vor.

2.1 Zusammenfassung

Das vorliegende Addendum ändert die Aussage zum Zusatznutzen von Letermovir aus der Dossierbewertung A23-139 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Letermovir unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-139 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-139>.
2. MSD Sharp & Dohme. Letermovir (PREVYMIS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/#dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 1745: Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2024: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Mortalität und Morbidität

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					RR [95 %-KI]; p-Wert^b
Endpunkt					
Zeitpunkt					
MK-8228-001					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^c (Woche 48 nach Transplantation)	325	76 (23,4)	170	46 (27,1)	0,86 [0,63; 1,19]; 0,422
Gesamtüberleben ^c (Woche 24 nach Transplantation)	325	40 (12,3)	170	32 (18,8)	0,65 [0,43; 1,001]; 0,052 HR ^d : 0,62 [0,39; 0,98]; 0,042
Morbidität (Woche 24 nach Transplantation)					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325	57 (17,5)	170	71 (41,8)	0,42 [0,31; 0,56]; < 0,001
Einleiten einer präemptiven Therapie	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)	0,40 [0,29; 0,55]; < 0,001
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ^e	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)	0,87 [0,21; 3,60]; 0,879
Morbidität (Woche 14 nach Transplantation)					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325	25 (7,7)	170	67 (39,4)	0,20 [0,13; 0,30]; < 0,001
Einleiten einer präemptiven Therapie	325	24 (7,4)	170	65 (38,2)	0,19 [0,13; 0,30]; < 0,001
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ^e	325	1 (0,3)	170	2 (1,2)	0,26 [0,02; 2,86]; 0,312
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie an Tag 1 durch das Zentrallabor festgestellt wurde.</p> <p>b. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4])</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. Es ist unklar wie viele dieser Patientinnen und Patienten vor Woche 24 die Studie abbrachen.</p> <p>d. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig), p-Wert aus Wald-Test; die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.</p> <p>e. In der Studie MK-8228-001 sind alle bis Woche 24 aufgetretenen Ereignisse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;</p>					