



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAnz AT 08.08.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Letermovir wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Letermovir

Beschluss vom: 2. August 2018

In Kraft getreten am: 2. August 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

Prevymis® ist angezeigt zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Letermovir ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:Ergebnisse der Studie MK-8228-001:¹

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo RR/HR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität^{c)}					
Gesamtmortalität					
Woche 14	325	17 (5,2)	170	12 (7,1)	–
Woche 24	325	40 (12,3)	170	32 (18,8)	HR: 0,62 [0,39; 0,98]; 0,042 ARR = 6,5%

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA und aus dem Amendement zur Dossierbewertung.

Endpunkt- kategorie; Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/HR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Woche 48	325	76 (23,4)	170	46 (27,1)	HR: 0,79 [0,55; 1,14]; 0,214
Morbidität^{c)}					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion (Kombinierter Endpunkt aus <i>CMV-Organerkrankungen</i> und <i>Einleiten einer präemptiven Therapie</i>) ^{d)}					
Woche 14	325	25 (7,7)	170	67 (39,4)	0,38 [0,29; 0,49]; < 0,001 ARR = 31,7%
Woche 24	325	57 (17,5)	170	71 (41,8)	0,61 [0,51; 0,74]; < 0,001 HR: 0,29 [0,21; 0,42]; < 0,001 ARR = 24,3%
CMV-Organerkrankungen ^{d)}					
Woche 14	325	1 (0,3)	170	2 (1,2)	0,79 [0,51; 1,23]; 0,301
Woche 24	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)	0,79 [0,59; 1,07]; 0,135
Woche 48	325	8 (2,5)	170	6 (3,5)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,438
Einleiten einer präemptiven Therapie ^{d)}					
Woche 14	325	24 (7,4)	170	65 (38,2)	0,38 [0,29; 0,49]; < 0,001 ARR = 30,8%
Woche 24	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)	0,61 [0,50; 0,74]; < 0,001 ARR = 24,0%
Rehospitalisierung allgemein ^{e)}					
Woche 14	325	119 (36,6)	170	81 (47,6)	0,77 [0,62; 0,95]; 0,018 ARR = 11,0%
Woche 24	325	160 (49,2)	170	94 (55,3)	0,89 [0,75; 1,06]; 0,200
Woche 48	325	181 (55,7)	170	103 (60,6)	0,92 [0,79; 1,07]; 0,297
Rehospitalisierung wegen CMV-Reaktivierung/Erkrankung ^{e)}					
Woche 14	325	2 (0,6)	170	12 (7,1)	0,10 [0,03; 0,32]; < 0,001 ARR = 6,5%
Woche 24	325	9 (2,8)	170	13 (7,6)	0,37 [0,16; 0,85]; 0,020 ARR = 4,8%
Woche 48	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77]; 0,009 ARR = 5,7%
Opportunistische bakterielle Infektionen					
Woche 14	325	67 (20,6)	170	34 (20,0)	1,03 [0,71; 1,49]; 0,872

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/HR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Woche 24	325	72 (22,2)	170	38 (22,4)	0,99 [0,70; 1,40]; 0,960
Woche 48	325	97 (29,8)	170	45 (26,5)	1,13 [0,83; 1,52]; 0,430
Opportunistische Pilzinfektionen					
Woche 14	325	22 (6,8)	170	4 (2,4)	2,88 [1,01; 8,21]; 0,054
Woche 24	325	26 (8,0)	170	8 (4,7)	1,70 [0,79; 3,67]; 0,169
Woche 48	325	34 (10,5)	170	20 (11,8)	0,89 [0,53; 1,50]; 0,659
Opportunistische virale Infektionen					
Woche 14	325	50 (15,4)	170	27 (15,9)	0,97 [0,63; 1,49]; 0,885
Woche 24	325	52 (16,0)	170	28 (16,5)	0,97 [0,64; 1,48]; 0,893
Woche 48	325	71 (21,8)	170	36 (21,2)	1,03 [0,72; 1,47]; 0,864
Graft-versus-Host Disease (akut und chronisch)					
Woche 14	325	128 (39,4)	170	71 (41,8)	0,93 [0,74; 1,16]; 0,515
Woche 24	325	162 (49,8)	170	92 (54,1)	0,92 [0,77; 1,09]; 0,333
Woche 48	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13]; 0,653
Lebensqualität					
Es liegen keine relevanten Daten vor.					
Nebenwirkungen^{f)}					
UE	373	365 (97,9)	192	192 (100,0)	–
schwere UE ^{g)}	373	159 (42,6)	192	84 (43,8)	–
SUE	373	166 (44,5)	192	92 (47,9)	HR: 0,83 [0,64; 1,07]; 0,155
Therapieab- bruch aufgrund von UE	373	73 (19,6)	192	99 (51,6)	HR: 0,33 [0,24; 0,45]; < 0,001
<i>SUE mit Inzidenz ≥ 5% in mindestens einem der Studienarme:</i>					
Erkrankungen des Immunsystems	373	38 (10,2)	192	21 (10,9)	HR: 0,85 [0,50; 1,44]; 0,540
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	77 (20,6)	192	37 (19,3)	HR: 0,94 [0,63; 1,39]; 0,744

Endpunkt- kategorie; Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/HR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	373	30 (8,0)	192	14 (7,3)	HR: 0,87 [0,46; 1,66]; 0,680
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	373	10 (2,7)	192	11 (5,7)	HR: 0,39 [0,17; 0,92]; 0,033
Ergänzende Auswertung ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Virämie/Infektion, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen:					
UE	373	357 (95,7)	192	185 (96,4)	–
schwere UE ^{h)}	373	k.A.	192	k.A.	–
SUE	373	136 (36,5)	192	68 (35,4)	HR: 0,94 [0,70; 1,25]; 0,656
Therapieab- bruch aufgrund von UE	373	45 (12,1)	192	18 (9,4)	HR: 1,20 [0,69; 2,07]; 0,517
<i>SUE mit Inzidenz \geq 5% in mindestens einem der Studienarme:</i>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	58 (15,5)	192	17 (8,9)	HR: 1,57 [0,91; 2,70]; 0,103
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	373	30 (8,0)	192	14 (7,3)	HR: 0,87 [0,46; 1,66]; 0,680
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	373	9 (2,4)	192	11 (5,7)	HR: 0,35 [0,14; 0,85]; 0,020
<p>a) Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von \leq 1% oder \geq 99% in mindestens einer Zelle vorliegen. Hazard Ratio für Mortalitätsendpunkte (Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)) und Nebenwirkungen.</p> <p>b) Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test).</p> <p>c) FAS-(full analysis set-)Population.</p> <p>d) Für den Endpunkt wurden fehlende Werte nach dem Non-Completer=Failure-(NC=F)-Ansatz ersetzt. Versagen (Failure) war definiert als: Alle Patienten, bei denen eine PET eingeleitet wurde, Patienten, bei denen eine CMV-Organerkrankung auftrat, Studienabbrecher oder Patienten, für die eine Messung zur Visite fehlte.</p> <p>e) Verzerrungspotenzial aufgrund länder- bzw. gesundheitssystemspezifischer Unterschiede einer</p>					

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/HR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
multizentrischen Studie.					
f) ASaT-(all subjects as treated-)Population. Bestimmung zu Woche 16 (Behandlungsende + 2 Wochen Follow-Up).					
g) Keine Daten für die Ereigniszeitanalyse. RR = 0,97 [0,80; 1,19]; p = 0,798.					
h) Keine Daten für die Ereigniszeitanalyse.					
ARR: absolute Risikoreduktion; CMV: Cytomegalievirus; GVHD: Graft-versus-Host Disease; KI: Konfidenzintervall; k.A.: keine Angaben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Ca. 1 000 – 1 800 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 PREVMIS® (Wirkstoff: Letermovir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Letermovir soll nur durch in der Therapie von Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben, erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Letermovir: orale Therapie 480 mg	32 412,36 € – 43 216,48 €
Letermovir (bei Kombination mit Ciclosporin): orale Therapie 240 mg	16 289,46 € – 21 719,28 €
Letermovir: intravenöse Therapie 480 mg	32 487,92 € – 44 949,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Letermovir (bei Kombination mit Ciclosporin): intravenöse Therapie 240 mg	16 581,22 € – 22 941,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben