

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Letermovir ist der

15. Februar 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Letermovir wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studien MK-8228-001, AIC246-01-II-02 und AIC001-2-001 vor. MK-8228-001 ist eine zulassungsbegründende, Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letemovir, die multizentrisch an 67 Zentren in 20 Ländern durchgeführt wurde.

Bei AIC246-01-II-02 und AIC001-2-001 handelt es sich um Phase-II-Studien zur Dosisfindung bzw. zur Wirksamkeit in der Indikation der präemptiven Therapie. Da die Therapieschemata bzw. die Patientenpopulation dieser Studien nicht der Zulassung entsprechen, werden sie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die folgenden Betrachtungen zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruhen daher allein auf den Ergebnissen der Studie MK-8228-001. In dieser Studie erhielten erwachsene CMV-positive Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation im Verhältnis 2:1 randomisiert Letemovir (N = 373) bzw. Placebo (N = 192) (*all subjects as treated*, ASaT-Population). 70 der Patienten 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 (Letemovir: N = 325; Placebo: N = 170) Patienten zusammen. Der Vergleich mit einer Placebokontrolle wird für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zum gegenwärtigen Zeitpunkt als angemessen betrachtet, da eine medikamentöse Alternative in dieser Indikation nicht besteht. 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 Wirksamkeitseindpunkte wurden jeweils zu Woche 14, 24 und 48 erfasst, die unerwünschten Ereignisse zu Woche 16.

Neben der im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurden die Ergebnisse einer „Poststudie“ berücksichtigt, die nachträgliche Informationen zum Überlebensstatus von Patienten beinhaltet, die die Studie abgebrochen haben.

Mortalität

Zu Woche 24 nach Transplantation konnte in der Ereigniszeitanalyse der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil von Letemovir (12,3%) gegenüber Placebo (18,8%) beobachtet werden (HR = 0,62 [0,39; 0,98]; p = 0,042). Zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen ist der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht mehr statistisch signifikant (HR = 0,79 [0,55; 1,14]; p = 0,214). Diese Ergebnisse berücksichtigen bereits die Auswertungen der Poststudie, in der jedoch für 18 Patienten der Überlebensstatus nicht ermittelt werden konnte. Diese Unsicherheiten konnten auch nicht anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Gründe für das Ausscheiden dieser 18 Patienten (3,8% im Letemovir-Arm, 2,1% im Placebo-Arm) aufgelöst werden.

Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Daher ist der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letemovir relevant. Ungeachtet dessen besteht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen.

Insgesamt wird ein Vorteil im Gesamtüberleben festgestellt. Dieser kann aber aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nach 48 Wochen und der 18 Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus nicht quantifiziert werden.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich dargestellte Endpunkt „CMV-assoziierte Mortalität“ kann für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, da unklar bleibt, inwieweit die vorgenommene Operationalisierung tatsächlich den Zusammenhang zwischen Infektion und Tod abbildet.

Morbidität

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

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.

Das Auftreten einer CMV-Organerkrankung ist unmittelbar patientenrelevant. Die Operationalisierung per Diagnose und Beurteilung durch ein verblindetes Komitee ist nachvollziehbar. Es zeigte sich zu keinem der Auswertungszeitpunkte (14, 24 und 48 Wochen) ein statistisch signifikanter Unterschied in der Erkrankungsrate zwischen den beiden Studienarmen. Zu Woche 48 erfüllten 8 von 325 Patienten (2,5%) in der Letermovir-Gruppe und 6 von 170 Patienten (3,5%) in der Placebo-Gruppe die Kriterien des Endpunkts ($p = 0,438$).

Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine klinisch relevante CMV-Virämie veranlasst. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patienten ist der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Es ergaben sich folgende Unterschiede im Einleiten einer präemptiven Therapie: Bis zum Zeitpunkt 14 Wochen nach Transplantation wurde bei 24 von 325 Patienten (7,4%) im Letermovir-Arm und bei 65 von 170 Patienten (38,2%; $p < 0,001$) im Placebo-Arm eine präemptive Therapie eingeleitet; bis zum Zeitpunkt 24 Wochen bei 52 von 325 Patienten (16,0%) im Letermovir-Arm und bei 68 von 170 Patienten (40,0%; $RR = 0,61$ [0,50; 0,74], $p < 0,001$) im Placebo-Arm. Zu Woche 48 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Durch das statistisch signifikante Ergebnis im Endpunkt „Einleiten einer präemptiven Therapie“ ergibt sich auch im kombinierten Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ zu den Auswertungszeitpunkten 14 und 24 Wochen eine statistische Signifikanz.

Im Endpunkt „Einleiten einer präemptiven Therapie“ kann aus dem statistisch signifikanten Ergebnis unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Effekts eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Letermovir abgeleitet werden.

Rehospitalisierungen

Bei der allgemeinen Rehospitalisierungsrate konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir nur zu Woche 14 gezeigt werden ($RR = 0,77$ [0,62; 0,95], $p = 0,018$). Im Gegensatz dazu konnte bei den Rehospitalisierungen aufgrund von CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung zu jedem der Beobachtungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir beobachtet werden (Woche 14: $RR = 0,10$ [0,03; 0,32]; $p < 0,001$; Woche 24: $RR = 0,37$ [0,16; 0,85]; $p = 0,020$; Woche 48: $RR = 0,35$ [0,16; 0,77]; $p = 0,009$). Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten ist grundsätzlich patientenrelevant. Es wurden nur Ereignisse gezählt, bei denen eine stationäre Aufnahme erfolgte. Aufgrund länder- und gesundheitssystemspezifischer Faktoren bei multizentrischem Studiendesign besteht bei den Endpunkten jedoch ein Verzerrungspotenzial.

Bei den Endpunkten „Rehospitalisierungen“ kann aus den statistisch signifikanten Ergebnissen unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Effekts eine moderate, nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Letermovir abgeleitet werden.

Opportunistische Infektionen

Es ergaben sich zu keinem der Auswertungszeitpunkte signifikanten Unterschiede in den Endpunkten opportunistische bakterielle Infektionen, opportunistische Pilzinfektionen und opportunistische virale Infektionen zwischen den Behandlungsgruppen.

Graft-versus-Host-Disease

Es ergaben sich zu keinem der Auswertungszeitpunkte signifikanten Unterschiede im Endpunkt akuter und chronischer Graft-versus-Host-Disease zwischen den Behandlungsgruppen.

EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand der Patienten, der mittels visueller Analogskala des EQ-5D-(EuroQoL 5 Dimensions)-3L-Fragebogens abgebildet wurde, ist patientenrelevant. Die Skala wird zwar als valide angesehen und die Operationalisierung war in der vorliegenden Studie nachvollziehbar, es wurden jedoch für beide Behandlungsarme Rücklaufquoten von > 70 % zu den Visiten jeweils nicht erreicht. Für eine Bewertung der Ergebnisse liegen somit keine ausreichenden Daten vor.

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.

Für die Berechnung der Rücklaufquoten wurden die Angaben aus den Ergebnissen zum FACT-BMT-Gesamtscore auf die FAS-Population herangezogen. Zusätzlich wurde die Anzahl an Patienten, die verstorben waren, von der FAS-Population zu den jeweiligen Visiten abgezogen und auf dieser Grundlage die Rücklaufquote berechnet. Für die FAS-Population konnte nicht identifiziert werden, wie viele Patienten die Einwilligungserklärung zu den Visiten zurückgezogen haben.

Für beide Behandlungsarme wurden Rücklaufquoten von > 70 % zu den Visiten jeweils nicht erreicht. Für eine Bewertung der Ergebnisse liegen somit keine ausreichenden Daten vor.

Nebenwirkungen

Für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse wurden die Daten zu Woche 16 nach Transplantation der ASaT-Population herangezogen. Da der primäre Endpunkt in der Studie im Placebo-Arm früher als im Letemovir-Arm erreicht wurde (Median: 56 vs. 82 Tage), ist die Betrachtung des Hazard Ratios gegenüber dem relativen Risiko vorzuziehen, um eine Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten (bedingt durch die unterschiedliche Expositionsdauer – im Median unter Letemovir 98 vs. Placebo 69 Tage) zu vermeiden.

Der Anteil an Patienten mit UE, schweren UE und SUE war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen; bei der Auswertung der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letemovir (19,6% vs. 51,6%; HR = 0,33 [0,24; 0,45]; p < 0,001).

Mit der Darstellung der Endpunkte CMV-Virämie/-Infektion, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen in der Kategorie Morbidität wird bereits sichergestellt, dass Unterschiede zwischen den Gruppen erfasst werden, wodurch sich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Auswertung im Rahmen der Nebenwirkungen erübrigt. Daher wurden in einer ergänzenden Auswertung diese Ereignisse nicht berücksichtigt. Es ist unklar, ob die

Endpunkte je nach Wirksamkeits- oder Sicherheitsfragestellung abweichend operationalisiert wurden. Bei Anwendung dieser Auswertungsmethode war der Anteil an Patienten mit UE und SUE ebenfalls vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Für schwere UE reichte der pharmazeutische Unternehmer keine Daten nach. Unter Zuhilfenahme der ergänzenden Auswertung ergibt sich somit kein eindeutiger Vorteil bzw. Nachteil von Letemovir bei den Nebenwirkungen.

Auch bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Hazard Ratio, außer für SUE in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und der Harnwege“ mit einem Vorteil zugunsten von Letemovir (2,7% vs. 5,7%; HR = 0,39 [0,17; 0,92]; p = 0,033; ergänzende Auswertung: 2,4% vs. 5,7%; HR = 0,35 [0,14; 0,85]; p = 0,020). Ein eindeutiger Vorteil für Letemovir ist aufgrund dieses Einzelergebnisses bei kleiner Fallzahl nicht abzuleiten.

Da in der ASaT-Population Patienten eingeschlossen waren, bei denen bereits eine CMV-Virämie vorlag und Letemovir daher nicht entsprechend der Zulassung als Prophylaxe eingesetzt wurde, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen auf Basis der FAS-Population nachgereicht. In den Gesamtraten ergaben sich keine Hinweise auf besondere Unterschiede zur ASaT-Population.

Effektmodifikation

In den Endpunkten Gesamtmortalität, klinisch bedeutsame CMV-Infektion, GvHD und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse konnte jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht festgestellt werden (p-Wert für die Interaktion jeweils < 0,05). In der Subgruppenauswertung zeigt sich für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil in den Endpunkten Gesamtmortalität (RR = 0,47 [0,27; 0,83]; p = 0,009), GvHD (RR = 0,79 [0,63; 0,98]; p = 0,036) und schwerwiegende UE (RR = 0,62 [0,48; 0,81]; p = 0,001); das Ergebnis ist für Männer jeweils nicht statistisch signifikant. Zudem ist das Ergebnis im Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ für beide Geschlechter statistisch signifikant, zeigt aber einen deutlicheren Vorteil wiederum bei weiblichem Geschlecht (weiblich: RR = 0,49 [0,37; 0,65]; p < 0,001; männlich: RR = 0,72 [0,56; 0,92]; p = 0,009). Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht wird jedoch abgesehen, da im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt ist.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Letemovir wurde anhand der Ergebnisse der Zulassungsstudie MK-8228-001 bewertet. Es sind Vorteile von Letemovir gegenüber Placebo in der Gesamtmortalität und in der Morbidität (Endpunkte „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ und Rehospitalisierung) zu beobachten. In weiteren Morbiditätsendpunkten und für die Nebenwirkungen ergaben sich keine Vorteile für Letemovir. Die Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität war aufgrund unzureichender Rücklaufquoten der Fragebögen nicht möglich.

In der Gesamtabwägung ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß der Vorteile unterschiedlich eingeschätzt wird: während der Vorteil hinsichtlich des Endpunktes „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ bei isolierter Betrachtung als beträchtlich eingestuft werden kann, kann im Hinblick auf die Vorteile bei „Rehospitalisierungen“ lediglich von einem geringen Zusatznutzen ausgegangen werden. Demgegenüber ist der Vorteil bei dem Endpunkt Mortalität einer Quantifizierung im Hinblick auf ihre Größenordnung nicht zugänglich. Bezieht man in die Zusammenführung der von ihrem Ausmaß her

unterschiedlich einzuschätzenden Vorteile zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen mit ein, dass der Endpunkt Mortalität im vorliegenden Anwendungsgebiet eine herausgehobene Bedeutung für die Therapie aufweist, rechtfertigt diese Datengrundlage die Feststellung, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist.

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

Die Angaben zur Patientenzahl (ca. 1 000 bis 1 800) folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Aufgrund von Unsicherheiten können diese Zahlen jeweils unter- oder überschätzt sein. Die Unsicherheiten betreffen die vorgenommenen Schätzungen auf Basis von DRG-Auswertungen, die Extrapolation der Zahlen für das Jahr 2018 und die Schätzung der Anzahl der CMV-seropositiven Patienten.

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: Letermovir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juni 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

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.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Letermovir	1 x täglich	73 – 101

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Letermovir oral	480 mg	28 Tabletten	73 – 101 Tabletten
Letermovir oral (bei Kombination mit Ciclosporin)	240 mg	28 Tabletten	73 – 101 Tabletten
Letermovir i.v.	480 mg	1 Durchstechflasche	73 – 101 Durchstechflaschen
Letermovir i.v. (bei Kombination mit Ciclosporin)	240 mg	1 Durchstechflasche	73 – 101 Durchstechflaschen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Arzneimittel	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Letermovir 480 mg Tabletten	11.456,92 €	1,77 €	651,03 €	10.804,12 €
Letermovir 240 mg Tabletten	5.757,11 €	1,77 €	325,52 €	5.429,82 €
Letermovir 480 mg Durchstechflasche	472,35 €	1,77 €	25,54 €	445,04 €
Letermovir 240 mg Durchstechflasche	241,68 €	1,77 €	12,77 €	227,14 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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

Am 14. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Letemovir beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Mai 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung im Nachgang an das Stellungnahmeverfahren durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 12. Juli 2018 fertiggestellt.

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 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, ergänzende Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	3. Juli 2018 18. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken