

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001	13
Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene	21
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
allo-HSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMTS	Bone Marrow Transplant Stem Cells
CMV	Cytomegalievirus/-viren
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CYP	Cytochrom P450
D	Spender (donor)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analog Scale
EQ-5D VAS	EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
KI	Konfidenzintervall
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
n. a.	Nicht anwendbar
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
OR	Odds Ratio
PET	Präemptive Therapie
pUL	Protein Unique long
R+/-	Seropositiver/seronegativer Empfänger (Recipient+/-)
R	Empfänger (recipient)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
VerfO	Verfahrensordnung
VTK	Viraler Terminase-Komplex
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Stefanie Tübben
Position:	Director Market Access Hospital & Specialty
Adresse:	Lindenplatz 1, 85540 Haar
Telefon:	+49 89 45611308
Fax:	+49 89 45611276
E-Mail:	stefanie.tuebben@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Ltd.
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Letermovir
Handelsname:	PREVYMIS®
ATC-Code:	J05AX18

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Letermovir ist der einzige Vertreter einer neuen Substanzklasse von nichtnukleosidischen humanen Cytomegalievirus (CMV)-Inhibitoren, der sog. 3,4 Dihydro-Quinazoline und besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus.

Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist, beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion Reifung.

Es interagiert mit der pUL56-Untereinheit des VTK, was die virale Replikation inhibiert. Da die Hemmung des VTK am Ende des viralen Replikationszyklus steht, wird die Synthese von CMV-DNA oder viraler Proteine – Schritte, die vor dem Terminase-Schritt erfolgen – durch Letermovir nicht gehemmt. Demzufolge kommt es unter Letermovir zu einem verzögerten Abfall der CMV-DNA. Dennoch belegt die quantitative Bestimmung infektiöser Viruspartikel, dass ihre Entstehung bereits nach wenigen Stunden durch Letermovir gehemmt wird und es somit zu einem raschen Wirkeintritt kommt.

Durch die hohe Selektivität von Letermovir und die spezifische Bindung an den VTK, der in menschlichen Zellen nicht vorhanden ist, ist von einer geringen Toxizität gegenüber menschlichen Zellen auszugehen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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]).	08. Januar 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Beobachtendes Abwarten	„Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten, in klinischen Studien operationalisiert durch Placebogabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Europäische Kommission hat für Letermovir gemäß der entsprechenden Empfehlung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) am 08. Januar 2018 den Status als Arzneimittel für seltene Leiden bestätigt.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, 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 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 22. Juni. 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2017-B-070). Der G-BA stellte fest, dass die Zielpopulation des Anwendungsgebietes von Letermovir durch die zugelassenen Arzneimittel nicht umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten, im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe, in Frage.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MK-8228-001. Die Studie MK-8228-001 untersucht als zweiarmige Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Placebo und stellt damit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT („Beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebogabe) dar. Die Anwendungsdauer der Prophylaxe betrug bis zu 101 Tage (14 Wochen) ab Tag der Transplantation, da das Risiko, eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zu entwickeln in diesem Zeitraum am höchsten ist. Um den nachhaltigen Effekt von Letermovir zu prüfen wurde der primäre Endpunkt der Studie MK-8228-001 (Klinisch bedeutsame CMV-Infektion) bis 24 Wochen nach Transplantation erhoben. Um die Langzeitsicherheit von Letermovir nachzuweisen, wurden einzelne Endpunkte zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation erfasst. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^a [95 %-KI] p-Wert
Mortalität^b					
Gesamtmortalität	325	61 (18,8)	170	40 (23,5)	0,78 [0,55;1,11] 0,167
CMV-assozierte Mortalität	325	9 (2,8)	170	23 (13,5)	0,19 [0,09;0,41] < 0,001
Morbidität					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ^c	325	122 (37,5)	170	103 (60,6)	0,61 [0,51; 0,74] < 0,001
Bakterielle und fungale Infektionen ^d	325	112 (34,5)	170	55 (32,4)	1,05 [0,80; 1,36] 0,740
Akute und chronische GvHD ^d	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13] 0,653
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV- Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ^d	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77] 0,009
Engraftment ^c	373	358 (96,0)	192	180 (93,8)	1,02 [0,98; 1,07] 0,263
Unerwünschte Ereignisse^d					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	373	365 (97,9)	192	192 (100,0)	0,22 [0,05; 0,94] 0,044
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	166 (44,5)	192	92 (47,9)	0,93 [0,77; 1,12] 0,45
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	373	73 (19,6)	192	99 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49] < 0,001
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	373	63 (16,9)	192	25 (13,0)	1,30 [0,84; 1,99] 0,268

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-001	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^a [95 %-KI] p-Wert
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66] 0,447
<p>a: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.</p> <p>b: Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation</p> <p>c: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 24 Wochen nach Transplantation</p> <p>d: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern für die Sicherheitsendpunkte (Letermovir: Median = 98 Tage; Placebo: Median = 69 Tage) sind die Ergebnisse zuungunsten von Letermovir verzerrt.</p> <p>e: Spezifische unerwünschte Ereignisse für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation. Dargestellt werden Unerwünschte Ereignisse nach Systemorkanklasse, die ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweisen.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo
	N	Mittlere Differenz ^c von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)	N	Mittlere Differenz ^c von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a					
FACT-BMT Gesamtscore ^b	178	8,64 (1,58)	90	5,53 (2,16)	3,11 [-1,63; 7,84] 0,198
FACT-G	178	6,01 (1,18)	90	4,24(1,61)	1,78 [-1,75; 5,31] 0,322
Körperliches Wohlbefinden	178	4,43 (0,45)	90	3,57 (0,58)	0,86 [-0,32; 2,05] 0,151
Soziales/familiäres Wohlbefinden	178	-1,46 (0,35)	90	-1,55 (0,49)	0,09 [-1,01; 1,18] 0,875
Emotionales Wohlbefinden	178	0,27 (0,31)	90	0,06 (0,43)	0,22 [-0,71; 1,15] 0,645
Funktionales Wohlbefinden	178	2,79 (0,47)	90	2,14 (0,64)	0,64 [-0,74; 2,03] 0,363
BMTS ^b	178	2,62 (0,50)	90	1,34 (0,68)	1,28 [-0,18; 2,74] 0,085
EQ-5D VAS	174	13,99 (1,60)	86	10,72 (2,06)	3,27 [-0,91; 7,46] 0,125
<p>a: Mittelwertdifferenzen für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation. Es werden keine standardisierten Mittelwertdifferenzen berichtet, da keine der Mittelwertdifferenzen statistisch signifikant ist.</p> <p>b: Darstellung der Ergebnisse für die Auswertung mit 10 Fragen</p> <p>c: Interpretation der Mittleren Differenz: Positive Werte >0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn; negative Werte <0 zeigen eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>d: Interpretation der Mittelwertdifferenz: Positive Werte >0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo; negative Werte <0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Placebo im Vergleich zu Letermovir.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-001	Letermovir	Placebo	Letermovir vs. Placebo
	Mittlere Differenz ^c von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation N (SD)	Mittlere Differenz ^c von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation N (SD)	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI] p-Wert
BMTs: Bone Marrow Transplant Stem Cells; EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analog Scale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung.			

Mortalität

Die Endpunktkategorie Mortalität umfasst die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität. Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist der Anteil der Todesfälle zu Woche 48 unter Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Placebo (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; $p < 0,001$). Der Anteil an CMV-assoziierte Mortalität liegt zu Woche 48 bei 2,8 % im Letermovir-Arm und bei 13,5 % im Placebo-Arm. Der statistisch signifikante Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo bei der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt auf den Endpunkt Gesamtmortalität bei: 24 Wochen nach Transplantation ist ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir zu beobachten (RR = 0,60; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; $p = 0,037$); zu Woche 48 nach Transplantation ist noch immer ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir zu beobachten (18,8 % vs. 23,5 %). Bis zu Woche 24 ist der Effekt auf die Gesamtmortalität hauptsächlich auf die Prophylaxe mit Letermovir zurückzuführen und bleibt im weiteren Krankheitsverlauf erhalten. Details zu diesen Angaben finden sich in Tabelle 4-20 in Modul 4.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo im kombinierten Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; $p < 0,001$) sowie im Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung: RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77], $p = 0,009$). In den drei Endpunkten Bakterielle und fungale Infektionen, Akute und chronische GvHD sowie Engraftment zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist der primäre Studienendpunkt und definiert als das Auftreten einer CMV-Organerkrankung oder dem Einleiten einer präemptiven CMV-Therapie (PET) gestützt auf eine dokumentierte CMV-Virämie und den klinischen Gesundheitszustand des Patienten. Insgesamt wurde 24 Wochen nach Transplantation bei 36,6 % der Patienten unter Letermovir und 59,4 % der Patienten unter Placebo eine PET eingeleitet (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,50; 0,74]; $p < 0,001$). Im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegensatz dazu trat eine CMV-Erkrankung selten auf: tatsächlich lag zu Woche 48 unter Anwendung von Letermovir lediglich bei 2,5 % und unter Placebo bei 3,5 % der Patienten eine CMV-Organerkrankung vor.

Unerwünschte Ereignisse

In der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (RR = 0,22; 95 %-KI: [0,05; 0,94]; p = 0,044) und im Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR = 0,38; 95 %-KI: [0,30; 0,49]; p < 0,001). In allen anderen Endpunkten der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei der Betrachtung der Spezifischen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse in den Endpunkten Kardiale Erkrankungen (RR = 1,94; 95 %-KI: [1,08; 3,49]; p < 0,022), Psychiatrische Erkrankungen (Peto-OR = 0,05; 95 %-KI: [0,00; 0,57]; p = 0,016), Erkrankungen des Nervensystems (Peto-OR = 4,69; 95 %-KI: [1,40; 15,66]; p = 0,016) und Studienabbrüche wegen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR = 0,20; 95 %-KI: [0,14; 0,29]; p < 0,001). Allerdings sind die Ergebnisse zuungunsten von Letermovir hoch verzerrt: Patienten im Letermovir-Arm wurden wesentlich länger beobachtet als Patienten im Placebo-Arm (98 Tage vs. 69 Tage). Somit ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist, unter Letermovir ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die statistisch signifikanten Ergebnisse der Primäranalysen nicht bestätigten. (Kardiale Erkrankungen: HR=1,81; 95 %-KI: [0,98; 3,34]; p=0,058; Erkrankungen des Nervensystems: 3,2 % vs. 0 %; HR nicht berechenbar). Des Weiteren zeigte sich auch keine Häufung eines Preferred Terms in diesen SOCs. Details zu diesen Angaben finden sich in Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-59 in Modul 4.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keinem Endpunkt dieser Kategorie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Ein numerischer Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo lässt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen in allen Skalen und Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkennen.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	ja ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>c: Letermovir ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug“). Daher gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 als belegt.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und –Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation begründet sich auf den Ergebnissen der Studie MK-8228-001. Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert somit auf der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO, da eine qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte direkt vergleichende Studie vs. der vom G-BA benannten zVT („Beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebogabe) vorliegt. Auf Grundlage der dargestellten Ergebnisse lässt sich folgendes Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens feststellen:

Mortalität

Die CMV-assoziierte Mortalität der Patienten kann durch eine Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich reduziert werden (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; $p < 0,001$). Der statistisch signifikante Vorteil der CMV-assoziierten Mortalität spiegelt sich in der über den gesamten Studienverlauf beobachteten geringeren Gesamtsterblichkeit wider. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CMV-assoziierte Mortalität wurde als niedrig bewertet. Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens durch eine Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung mit Letermovir ausgegangen werden.

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert durch Placebogabe.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion kann durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; $p < 0,001$). Dieser Vorteil beruht maßgeblich auf dem unter Letermovir erheblich reduzierten Risiko einer CMV-Virämie, die bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patienten nach einer allo-HSCT die Einleitung einer PET erfordert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde als niedrig bewertet. Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens durch eine Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung mit Letermovir ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert durch Placebogabe.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Die Anzahl an Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Infektion bzw. CMV-Erkrankung kann durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77], $p = 0,009$). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde als niedrig bewertet. Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens durch eine Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung mit Letermovir ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Infektion bzw. CMV-Erkrankung ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert durch Placebogabe.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich eine weitgehende Vermeidung von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Letermovir im Vergleich zu Placebo (19,6 % vs. 51,6 %; RR = 0,38; 95 %-KI: [0,30; 0,49], $p < 0,001$). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurde als niedrig bewertet. Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens durch eine Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung mit Letermovir ausgegangen werden.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert durch Placebogabe.

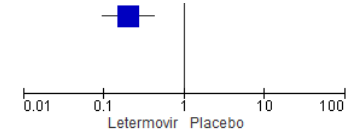
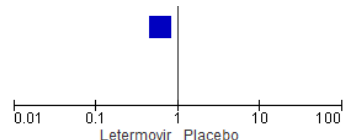
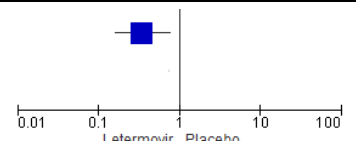
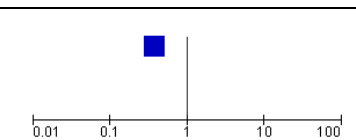
Gesamtfazit

Mit Letermovir steht erstmals eine wirksame Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) zur Verfügung. Speziell diese immunsupprimierten Patienten sind generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt, Empfänger einer allo-HSCT sind dabei wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet. Den besonderen Stellenwert von Letermovir in der zukünftigen medizinischen Versorgung dieser schwerkranken Patienten zeigt der von der europäischen Zulassungsbehörde zuerkannte Orphan Drug Status mit der Begründung, dass Letermovir die Anzahl der Patienten reduziert, die eine PET benötigen.

Die in der Nutzenbewertung vorgelegte Evidenz belegt den Vorteil einer Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung durch Letermovir in den Patienten-relevanten Endpunkten CMV-assoziierte Mortalität, Auftreten von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen, Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen CMV-Reaktivierungen bzw. CMV-Erkrankungen sowie Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. In der Gesamtschau liegt wegen dieser nachhaltigen und bislang nicht erreichten Verbesserung des Nutzens bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT vor (siehe auch Tabelle 1-11).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Letermovir gegenüber Placebo	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität				
CMV-assoziierte Mortalität	RR = 0.19 [0.09; 0.41] 2,8 % vs. 13,5 % p = 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Morbidität				
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	RR = 0.61 [0.51; 0.74] 37,5 % vs. 60,6 % p < 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	RR = 0.35 [0.16; 0.77] 3,1 % vs. 8,8 % p = 0.009	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR = 0.38 [0.30; 0.49] 19,6 % vs. 51,6 % p < 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CMV: Cytomegalievirus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko				

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Immunsupprimierte Patienten sind generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Reaktivierung und -Erkrankung ausgesetzt, Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) sind dabei wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet.

Die Zielpopulation für Letermovir entspricht CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die ein hohes und sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben. Letermovir wird bei diesen Patienten zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Allo-HSCT-Empfänger sind wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet, was eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung betrifft. Für diese Patienten besteht insbesondere aufgrund der stark erhöhten CMV-assoziierten Mortalität und damit Gesamtmortalität bei hoher CMV-Viruslast nach einer CMV-Reaktivierung ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine gut verträgliche und gut wirksame Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung.

Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen der auf dem Markt befindlichen Präparate wurde die präemptive Therapie anstelle einer prophylaktischen Maßnahme als Standardtherapie nach allo-HSCT etabliert. Die Leitlinie der AGIHO/DGHO warnt explizit vor der Myelotoxizität von Ganciclovir.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Letermovir steht nun eine sehr wirksame Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT zur Verfügung. Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitgehend dem von Placebo. Eine Myelo- und Nephrotoxizität, tritt unter Letermovir nicht auf. Dies könnte, laut AGIHO/DGHO Leitlinie, zu einem Paradigmenwechsel führen, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe. Diese Einschätzung wird auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) unterstützt. In der Konsultationsfassung der neuen Leitlinie der ECIL vom 23. September 2017 wird eine Letermovir Prophylaxe vorläufig mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Den besonderen Status der Prophylaxe hebt ebenfalls das COMP in seiner Bewertung von Letermovir hervor. Die Bestätigung des Orphan Status durch das COMP basiert vorrangig auf der Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung benötigen. Dies stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	1.003-1.794 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind Modul 3 Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen. Die hier berichteten Zahlen repräsentieren eine Schätzung für das Jahr 2018.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer HSCT</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.003-1.794
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer HSCT</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten	
		Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe ^c	
		32.412,36 €– 43.216,48 €	7.876.203,48 €– 18.755.952,32 €
		Mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ^d	
		16.289,46 €– 21.719,28 €	12.379.989,60 €– 29.538.220,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die angegebenen Kosten entsprechen der kompletten Einnahmedauer von 72 – 100 Tagen. Ein Teil dieser Kosten wird im stationären Bereich anfallen. Der tatsächliche Anteil ist noch nicht bekannt.

c: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen. Demnach erhalten 24,2 % der Patienten in Deutschland keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 243–434 Patienten.

d: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT eine zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen. Demnach erhalten 75,8 % der Patienten in Deutschland zusätzlich eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 760–1.360 Patienten

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.256.193,08 €–
48.294.173,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe ^c	32.412,36 €– 43.216,48 €	7.876.203,48 €– 18.755.952,32 €
		Mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ^d	16.289,46 €– 21.719,28 €	12.379.989,60 €– 29.538.220,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die angegebenen Kosten entsprechen der kompletten Einnahmedauer von 72 – 100 Tagen. Ein Teil dieser Kosten wird im stationären Bereich anfallen. Der tatsächliche Anteil ist noch nicht bekannt

c: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen. Demnach erhalten 24,2 % der Patienten in Deutschland keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 243–435 Patienten.

d: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT eine zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen. Demnach erhalten 75,8 % der Patienten in Deutschland zusätzlich eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 760–1.360 Patienten

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.256.193,08 €–
48.294.173,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).	n. a.	n. a.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; n. a.: nicht anwendbar; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit PREVYMIS[®] sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS[®] beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich. PREVYMIS[®] ist auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg). PREVYMIS[®] Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich

Wenn PREVYMIS[®] in Kombination mit Cyclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS[®] entsprechend Fachinformation angepasst werden.

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung, mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS[®] nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS[®] empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

Bei Kombination von Letermovir mit Cyclosporin ist die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin kontraindiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde kontrolliert. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

PREVYMIS[®] sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind, mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann.

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letemovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart empfohlen. Letemovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken. Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) oder gar Vermeidung einiger Medikamente wird daher empfohlen.

Zudem kann Letemovir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden.

Eine detaillierte Auflistung der Dosierung und Art der Anwendung, der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von PREVYMIS[®] mit anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitte 4.2 - 4.5 und Tabelle 1).