

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-001 (Analysezeitpunkt: Woche 48 nach Transplantation) ..	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMTS	Bone Marrow Transplant Subscale (Subskala Knochenmarktransplantationen)
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale
ESRD	End Stage Renal Disease (terminaler Niereninsuffizienz)
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	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
OR	Odds Ratio
PET	Präemptive Therapie
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR	Relatives Risiko
RWE	Real World Evidence
SoC	Standard of Care
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (therapeutisches Monitoring)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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:	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Letermovir
Handelsname:	PREVYMIS®
ATC-Code:	J05AX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34848
Pharmazentralnummer (PZN)	PREVYMIS® 240 mg Filmtabletten: 13863501 PREVYMIS® 480 mg Filmtabletten: 13863518 PREVYMIS® 240 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung: 13863530 PREVYMIS® 480 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung: 13863547
ICD-10-GM-Code	Z94.8-
Alpha-ID	I130696, I117706, I115762
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
PREVYMIS [®] wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und - Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet (siehe Abschnitt 4.1 und 5.1) ^b	08. Januar 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.1 und 5.1 kann der beigegeführten Fachinformation entnommen werden. CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R: Empfänger:in		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
PREVYMIS® ist angezeigt zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+].	15. November 2023
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebogabe)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Empfänger:in</p>		

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

Am 12. Juli 2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2023-B-106).

Der G-BA stellt fest, dass sofern eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, vorrangig eine Therapie mit dem hier vorliegenden Wirkstoff Letermovir empfohlen wird und legt somit in der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz erneut „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patient:innen, im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe, als zVT fest.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Placebogabe für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A).

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)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Letermovir stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie MK-8228-001 zur Verfügung. Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe gegenüber Placebo bei erwachsenen Cytomegalievirus (CMV)-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT). In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird Letermovir gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ (operationalisiert durch Placebogabe) betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung (Zuteilungsverhältnis 2:1).

Die Studie MK-8228-001 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Anwendungsdauer der Prophylaxe mit Letermovir 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 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion bis Woche 24 nach Transplantation erhoben. Um die Langzeitsicherheit von Letermovir nachzuweisen, wurden einzelne Endpunkte zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation erfasst.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden basierend auf Ergebnissen der randomisierten, verblindeten Studie MK-8228-001 abgeleitet. Zusätzlich liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der Real World Evidence (RWE)-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versorgungskontext evaluiert wird. Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der Studie CELESTIAL werden unterstützend für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie MK-8228-001 zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-001 (Analysezeitpunkt: Woche 48 nach Transplantation)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{b,c} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{d,e} [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e,f}
Mortalität^h								
Gesamtmortalität	325 ^k	32 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	170 ^k	27 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,34; 0,96]	0,035
CMV-assoziierte Mortalität	325 ^k	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	170 ^k	14 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,10 [0,03; 0,35]	< 0,001
Studie: MK-8228-001 ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)		N	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^g [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e,f}
Morbidität								
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325 ^k	122 (37,5)		170 ^k	103 (60,6)		0,61 [0,51; 0,74]	< 0,001
Einleiten einer PET	325 ^k	119 (36,6)		170 ^k	101 (59,4)		0,61 [0,50; 0,74]	< 0,001
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	325 ^k	120 (36,9)		170 ^k	68 (40,0)		0,91 [0,72; 1,15]	0,438
Bakterielle und/oder fungale Infektionen	325 ^k	112 (34,5)		170 ^k	55 (32,4)		1,05 [0,80; 1,36]	0,740
Akute und/oder chronische GvHD	325 ^k	190 (58,5)		170 ^k	103 (60,6)		0,97 [0,83; 1,13]	0,653
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	325 ^k	10 (3,1)		170 ^k	15 (8,8)		0,35 [0,16; 0,77]	0,009
Engraftment	373 ^l	358 (96,0)		192 ^l	180 (93,8)		1,02 [0,98; 1,07]	0,263
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	325 ^k	163 (50,2)		170 ^k	77 (45,3)		1,13 [0,86; 1,48]	0,381
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
FACT-BMT Gesamtscore ⁱ	325 ^k	237 (72,9)		170 ^k	110 (64,7)		1,15 [0,96; 1,38]	0,130
FACT-G	325 ^k	94 (28,9)		170 ^k	44 (25,9)		1,16 [0,75; 1,78]	0,504
Körperliches Wohlbefinden	325 ^k	158 (48,6)		170 ^k	70 (41,2)		1,20 [0,90; 1,61]	0,213
Soziales/familiäres Wohlbefinden	325 ^k	34 (10,5)		170 ^k	19 (11,2)		1,00 [0,46; 2,20]	0,991
Emotionales Wohlbefinden	325 ^k	61 (18,8)		170 ^k	30 (17,6)		1,09 [0,64; 1,88]	0,744
Funktionales Wohlbefinden	325 ^k	144 (44,3)		170 ^k	64 (37,6)		1,20 [0,87; 1,66]	0,262

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
BMTS ⁱ	325 ^k	70 (21,5)		170 ^k	35 (20,6)		1,08 [0,67; 1,74]	0,755
Studie: MK-8228-001^a	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert^{d,e,f}
Nebenwirkungen^j								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373 ^l	166 (44,5)	15,3 [13,0; 15,6]	192 ^l	92 (47,9)	10,0 [7,0; -]	0,81 [0,63; 1,05]	0,110
Schwere unerwünschte Ereignisse	373 ^l	160 (42,9)	15,3 [13,6; 15,6]	192 ^l	85 (44,3)	12,9 [8,3; -]	0,86 [0,66; 1,12]	0,249
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	373 ^l	73 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	192 ^l	99 (51,6)	10,9 [6,9; -]	0,33 [0,24; 0,45]	< 0,001
<p>a: Database Lock Date: 28JAN2017</p> <p>b: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>c: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>d: Für die Endpunktkategorie Mortalität: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch)</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test, Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (sehr hoch vs. hoch) und präspezifizierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio-Methode und die Mantel-Haenszel-Methode jeweils berechnet wurden</p> <p>h: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität basiert auf dem Analysezeitpunkt Woche 24 nach Transplantation, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam sind. Der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir ist daher als relevant anzusehen.</p> <p>i: Die Berechnung des FACT-BMT Gesamtscores sowie der BMTS erfolgt gemäß den Anforderungen des G-BA auf Basis von 12 Fragen</p> <p>j: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen basiert auf dem Analysezeitpunkt Woche 16 nach Transplantation</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set</p> <p>l: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated</p> <p>BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: 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
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in

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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Endpunkte Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 43 % (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,57 [0,34; 0,96]; $p = 0,035$). In den ersten 6 Monaten nach der Transplantation ist das Risiko für eine CMV-Reaktivierung und damit einhergehende mögliche Komplikationen einer Infektion besonders hoch. Daher ist der zum Zeitpunkt Woche 24 gezeigte statistisch signifikante Überlebensvorteil unter Letermovir klinisch und für die Nutzenbewertung relevant. Der Unterschied zugunsten von Letermovir bleibt im weiteren Krankheitsverlauf bis Woche 48 nach Transplantation erhalten. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 27 % (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,49; 1,09]; $p = 0,124$).

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 zu dem Endpunkt Gesamtmortalität werden durch die RWE-Studie CELESTIAL gestützt. Unter realen Klinikbedingungen in Deutschland zeigt sich bei der Langzeitbeobachtung bis Woche 48 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Letermovir. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 39 % (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 0,61 [0,41; 0,91]; $p = 0,015$).

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Das entspricht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 90 % (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,03; 0,35]; $p < 0,001$). Zu Woche 48 nach Transplantation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Das entspricht immer noch einer Verringerung des CMV-assoziierten Sterberisikos für die Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 82 % (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,08; 0,39]; $p < 0,001$). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der CMV-assoziierten Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo.

Klinisch begründbar ist dies durch den zeitlichen Risikoverlauf der CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung. Ein Großteil der klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ereignet sich innerhalb der ersten 100 Tage (ca. 14 Wochen) nach Transplantation. Der direkte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Todesfälle und den klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist demnach 24 Wochen nach Transplantation stärker ausgeprägt als 48 Wochen nach Transplantation. Nach erfolgreichem Anwachsen des Transplantats und nachfolgender Rekonstitution des Immunsystems treten deutlich weniger klinisch bedeutsame CMV-Reaktivierungen auf. Es kann daher angenommen werden, dass weniger Todesfälle nach Woche 24 bzw. zu Woche 48 in direktem Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung stehen. Diese Annahme wird durch die Analyse zum Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität bestätigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität ergibt sich somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Morbidität

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der Anteil der Patient:innen mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist sowohl zu Woche 14 (Behandlungsende) als auch zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Der Anteil an Patient:innen, der nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies, liegt zu Woche 24 bei 37,5 % bzw. 60,6 % (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten ist als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben dem kombinierten Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion werden auch die Analysen der Einzelkomponenten dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Einzelkomponenten.

Einleiten einer PET

Der Anteil der Patient:innen, bei denen in Folge einer dokumentierten CMV-Virämie eine präemptive Therapie (PET) eingeleitet wurde, ist zu Woche 14 (Behandlungsende) und zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo. Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei 36,6 % der Patient:innen unter Letermovir und 59,4 % der Patient:innen unter Placebo eine PET eingeleitet (RR [95 %-KI]: 0,61 [0,50; 0,74]; $p < 0,001$).

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

Für den Endpunkt Einleiten einer PET ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Der Anteil der Patient:innen, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Endorganerkrankung aufwiesen, lag zu Woche 24 nach Transplantation bei 23,4 % im Letermovir-Arm und 29,4 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,07]; $p = 0,135$). Zu Woche 48 lag der Anteil an Patient:innen mit CMV-Endorganerkrankung bei 36,9 % im Letermovir-Arm und 40 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,15]; $p = 0,438$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo konnte nicht beobachtet werden.

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Bakterielle und/oder fungale Infektionen

Für das Auftreten von bakteriellen und/oder fungalen Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation trat bei 34,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 32,4 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,80; 1,36]; $p = 0,740$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Bakterielle und/oder fungale Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Akute und/oder chronische GvHD

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurde für 58,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und für 60,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm eine akute und/oder chronische GvHD festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,83; 1,13]; p = 0,653).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Akute und/oder chronische GvHD ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

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

Für den Anteil an Patient:innen mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurden lediglich 3,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen. Im Vergleichsarm waren dies zum gleichen Zeitpunkt 8,8 % der Patient:innen. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Krankenhauswiedereinweisungen aufgrund einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 65 % (RR [95 %-KI]: 0,35 [0,16; 0,77]; p = 0,009).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Für die Patient:innen zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Folgekomplikationen.

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Engraftment

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Anwendung von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 betragen die Inzidenzraten der Patient:innen mit Engraftment 96,0 % im Letermovir-Arm und 93,8 % im Placebo-Arm (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,98; 1,07]; p = 0,263).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Engraftment ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) zeigen die Responderanalysen basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 15 Punkten zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 % für den Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant“ (FACT-BMT) sowie dessen Subskalen, dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der spezifischen Subskala Knochenmarktransplantationen (Bone Marrow Transplant Subscale, BMTS) zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Aufgrund der hohen Anzahl an fehlenden Werten, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Sollten die fehlenden Werte nicht zufällig sein, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,24; 0,45]; $p < 0,001$) zugunsten von Letermovir. In den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir wird durch die RWE-Studie CELESTIAL bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. In der Gesamtschau zeigt sich unter Letermovir eine weitgehende Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Fazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. Insgesamt erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT. Durch die CMV-Prophylaxe mit Letermovir liegt eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (operationalisiert durch Placebo) ermöglicht die Anwendung von Letermovir als CMV-Prophylaxe eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos. Durch die Prophylaxe mit Letermovir treten zudem signifikant weniger klinisch bedeutsame CMV-Infektionen auf, die für immunsupprimierte CMV-seropositive Patient:innen mit einer CMV-Endorganerkrankung und/oder dem Einleiten einer PET einhergehen. Unter der Prophylaxe mit Letermovir kann die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung signifikant reduziert werden, welche für die Patient:innen eine erhebliche Belastung darstellt. Zusätzlich reduziert sich durch eine Prophylaxe mit Letermovir die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse signifikant.

Unterstützend liegen zu den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL vor. Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Zu diesem Zwecke werden Letermovir-Patient:innen mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Sechs deutsche Studienzentren, die über umfassende Erfahrungen auf dem Gebiet der allo-HSCT verfügen, haben 400 Patient:innen in einem Verhältnis 1:1 (200 im Letermovir-Arm und 200 im Kontroll-Arm) in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgt, nachdem die Patient:innen den vorgesehenen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen erreicht haben oder vorher verstorben sind. In den Kontroll-Arm wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine Standard of Care (SoC)-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben. In den Letermovir-Arm wurden Patient:innen eingeschlossen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der statistisch signifikante Vorteil in der RWE-Studie CELESTIAL bekräftigt die Robustheit des klinisch relevanten Vorteils im Endpunkt Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 und dessen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT, mit der ein lang bestehender hoher Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe mittels eines neuen Wirkmechanismus mit einer klinisch relevanten Wirksamkeit und Verträglichkeit abgedeckt wird. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse aus der Studie MK-8228-001 belegen, dass Letermovir im Vergleich zur zVT Beobachtendes Abwarten, eine wirksame, klinisch relevante und sichere Option zur Verringerung des Risikos einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung darstellt. Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 können mit der heutigen Evidenz, der vorliegenden Erfahrung aus dem klinischen Alltag und den Ergebnissen aus der RWE-Studie CELESTIAL nachhaltig gestärkt werden.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 und unterstützend die Ergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL herangezogen. Die Studienergebnisse der MK-8228-001 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Auswertungen der RWE-Studie CELESTIAL liefern aufgrund des Studiendesigns Auswertungen aus dem realen deutschen Versorgungsalltag.

In der Gesamtschau unter Betrachtung der Studie MK-8228-001 und der RWE-Studie CELESTIAL ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo.

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)

Die Zielpopulation für Letermovir umfasst CMV-seropositive Empfänger:innen einer allo-HSCT, die ein hohes und sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben. Letermovir wird bei diesen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt. Immunsupprimierte Patient:innen sind generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Reaktivierung und -Erkrankung ausgesetzt; Empfänger:innen einer allo-HSCT sind dabei aufgrund der starken Immunsuppression besonders gefährdet.

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)

Seit 2018 ist Letermovir in der EU zugelassen und ist die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT. Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitgehend dem von Placebo. Dies ermöglicht mit Letermovir erstmals eine CMV-Prophylaxe ohne Risiko einer Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter allo-HSCT-Empfänger:innen bisher erschwerte. So erfüllt Letermovir seit mehr als fünf Jahren die Erwartungen an eine moderne und sehr gut verträgliche Prophylaxe. Dies führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. So wird von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) eine Letermovir-Prophylaxe mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Seit der Zulassung erhobene Real World-Daten aus retrospektiven Analysen, auch im Kontext des Deutschen Gesundheitssystems, bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir und betonen die patientenrelevanten Vorteile durch die Vermeidung der Gabe von potenziell toxischen antiviralen Medikamenten und die erhöhte Gesamtmortalität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt deckt Letermovir bereits seit fünf Jahren einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe mittels eines neuen Wirkmechanismus und einer sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: 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	1.363-1.433
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: 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:innen [R+] einer allo-HSCT	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.363-1.433
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in</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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten
		Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe
		27.402,00 €-36.536,00 €
		Mit Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe
		13.784,46 €-18.379,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; R: Empfänger:in		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
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:innen [R+] einer allo-HSCT	n. a.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; n a: nicht anwendbar; R: Empfänger:in</p>				

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 Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risikomanagement-Plan.

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 Ciclosporin 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 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 (End Stage Renal Disease, ESRD) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle zwei Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer PET oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren.

PREVYMIS® sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z. B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen.

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letemovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart von Letemovir 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) wird daher für Voriconazol empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Zudem kann Letemovir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen.

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).