

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
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	12
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: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 (Analysezeitpunkt: Woche 52 nach Transplantation)	12
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).....	25
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
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ASK	Arzneistoffkatalog
CMV	Cytomegalievirus/-viren
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESRD	End Stage Renal Disease (terminaler Niereninsuffizienz)
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MID	Minimal Important Difference
NODAT	New Onset of Diabetes After Transplantation (neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
R-	Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin)
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	Short form 36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (therapeutisches Monitoring)
TTE	Time-To-Event
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:	Levelingstr. 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	Z94.0
Alpha-ID	I86714
Alpha-ID: Alphabethisches 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; 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 CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]. (siehe Abschnitt 4.1 und 5.1) ^b .	15. November 2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.1 und 5.1 kann der beigefügten Fachinformation entnommen werden. CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT])	08. Januar 2018
CMV: Cytomegalievirus; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; 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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Ganciclovir oder Valganciclovir
<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>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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 legt in der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz für erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven [D+] Spender:innen, eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

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

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-8228-002 zur Verfügung. Die Studie MK-8228-002 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber der Therapie mit Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+].

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion) in die zwei Studienarme.

Die Studie MK-8228-002 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 zusammengefasst. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie MK-8228-002 (Analysezeitpunkt: Woche 52 nach Transplantation)

Studie: MK-8228-002 ^a	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}
Mortalität						
Gesamt mortalität	289 ^h	4 (1,4)	297 ^h	3 (1,0)	1,41 [0,32; 6,33]	0,651
Morbidität						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-002 ^a	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir			
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}		
CMV-Erkrankung ^l	289 ^h	30 (10,4)	297 ^h	35 (11,8)	0,88 [0,56; 1,40]	0,599		
CMV-Syndrom ^l	289 ^h	24 (8,3)	297 ^h	34 (11,4)	0,73 [0,44; 1,19]	0,209		
CMV- Endorganerkrankung ^l	289 ^h	6 (2,1)	297 ^h	1 (0,3)	4,42 [0,99; 19,61]	0,051		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{e,f} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}
CMV-Erkrankung (TTE-Analyse)	289 ^h	30 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	297 ^h	35 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,56; 1,47]	0,685
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)			N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}
Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantates	289 ^h	192 (66,4)			297 ^h	205 (69,0)	0,96 [0,86; 1,07]	0,484
≥20 % Rückgang der post-Transplant eGFR von Woche 4 bis Woche 28 nach Transplantation ^g	289 ^h	190 (58,5)			297 ^h	103 (60,6)	0,88 [0,65; 1,19]	0,403
Akute Nierentransplantat- abstoßung	289 ^h	23 (8,0)			297 ^h	20 (6,7)	1,17 [0,66; 2,09]	0,586
Transplantatverlust	289 ^h	2 (0,7)			297 ^h	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,51]	0,167
eGFR <60 mL/min/1,73m ² ^g	289 ^h	168 (58,1)			297 ^h	184 (62,0)	0,94 [0,82; 1,07]	0,334
Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)	289 ^h	18 (6,2)			297 ^h	20 (6,7)	0,92 [0,50; 1,69]	0,782
Wiedereinweisung ins Krankenhaus	289 ^h	127 (43,9)			297 ^h	151 (50,8)	0,87 [0,73; 1,03]	0,098
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV- Erkrankung	289 ^h	35 (12,1)			297 ^h	34 (11,4)	1,06 [0,68; 1,65]	0,796
Opportunistische Infektionen	289 ^h	47 (16,3)			297 ^h	51 (17,2)	0,95 [0,66; 1,36]	0,779
Gabe von G-CSF während der Behandlung	289 ^h	13 (4,5)			297 ^h	50 (16,8)	0,27 [0,15; 0,48]	< 0,001
Gabe von G-CSF während der gesamten Studiendauer	289 ^h	21 (7,3)			297 ^h	56 (18,9)	0,39 [0,24; 0,62]	< 0,001
Gesundheitszustand anhand der EQ- 5D VAS	284 ⁱ	100 (35,2)			292 ⁱ	98 (33,3)	1,06 [0,84; 1,32]	0,639
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2								
Körperliche Funktionsfähigkeit	284 ⁱ	136 (47,9)			292 ⁱ	141 (48,3)	0,99 [0,84; 1,17]	0,910

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-002 ^a	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}
Körperliche Rollenfunktion	284 ⁱ	125 (44,0)	292 ⁱ	118 (40,4)	1,09 [0,90; 1,32]	0,385
Körperliche Schmerzen	284 ⁱ	119 (41,9)	292 ⁱ	106 (36,3)	1,15 [0,94; 1,41]	0,172
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	284 ⁱ	88 (31,0)	292 ⁱ	74 (25,3)	1,22 [0,94; 1,59]	0,134
Vitalität	284 ⁱ	115 (40,5)	292 ⁱ	99 (33,9)	1,19 [0,96; 1,48]	0,105
Soziale Funktionsfähigkeit	284 ⁱ	88 (31,0)	292 ⁱ	83 (28,4)	1,09 [0,85; 1,40]	0,507
Emotionale Rollenfunktion	284 ⁱ	64 (22,5)	292 ⁱ	60 (20,5)	1,10 [0,80; 1,50]	0,567
Psychisches Wohlbefinden	284 ⁱ	69 (24,3)	292 ⁱ	67 (22,9)	1,06 [0,79; 1,42]	0,710
Körperlicher Summenscore (PCS)	284 ⁱ	120 (42,3)	292 ⁱ	101 (34,6)	1,22 [0,99; 1,50]	0,061
Psychischer Summenscore (MCS)	284 ⁱ	33 (11,6)	292 ⁱ	44 (15,1)	0,77 [0,51; 1,18]	0,227
Nebenwirkungen^k						
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	292 ^j	98 (33,56)	292 ^j	101 (34,01)	0,99 [0,79; 1,24]	0,909
Schwere unerwünschte Ereignisse	292 ^j	86 (29,45)	292 ^j	97 (32,66)	0,90 [0,71; 1,15]	0,401
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	292 ^j	12 (4,11)	292 ^j	36 (12,12)	0,34 [0,18; 0,64]	< 0,001
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>						
Schwerwiegende Leukopenie (PT)	292 ^j	2 (0,68)	297 ^j	9 (3,03)	0,23 [0,05; 1,04]	0,036
Schwerwiegende Neutropenie (PT)	292 ^j	2 (0,68)	297 ^j	3 (1,01)	0,68 [0,11; 4,03]	0,667
Schwere Leukopenie (PT)	292 ^j	3 (1,03)	297 ^j	16 (5,39)	0,19 [0,06; 0,65]	0,003
Schwere Neutropenie (PT)	292 ^j	3 (1,03)	297 ^j	6 (2,02)	0,51 [0,13; 2,01]	0,326
Leukopenie nach CTCAE-Grad 3	292 ^j	18 (6,16)	297 ^j	69 (23,23)	0,27 [0,16; 0,43]	< 0,001
Leukopenie nach CTCAE-Grad 4	292 ^j	4 (1,37)	297 ^j	15 (5,05)	0,27 [0,09; 0,81]	0,012
Neutropenie nach CTCAE-Grad 3	292 ^j	12 (4,11)	297 ^j	47 (15,82)	0,26 [0,14; 0,48]	< 0,001
Neutropenie nach CTCAE-Grad 4	292 ^j	7 (2,40)	297 ^j	35 (11,78)	0,20 [0,09; 0,45]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-002 ^a	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir	
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^b [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d,m}
N	n (%)	N	n (%)			
<p>a: Database Lock Date: 24. Juni 2022</p> <p>b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), 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>c: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test, Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>d: Für den Endpunkt CMV-Erkrankung (TTE-Analyse): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall), stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. nicht-Gabe)</p> <p>e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>f: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>g: Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem Analysezeitpunkt 28 Wochen nach Transplantation</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set mit mindestens einer PRO-Auswertung</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated</p> <p>k: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen basiert auf dem Analysezeitpunkt 30 Wochen nach Transplantation</p> <p>l: Für die Auswertung des Endpunkts wird der präspezifizierte Ansatz Observed Failure (OF) für fehlende Daten angewendet, d.h. es werden nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte betrachtet.</p> <p>m: Für die Endpunkte aus Kategorie Nebenwirkungen: Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Im Falle, dass es keine Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe gibt oder alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Ereignisse aufweisen, wird n.a. berichtet</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; eGFR: estimated glomerular filtration rate; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NODAT: New Onset of Diabetes After Transplantation; PCS: Physical Component Summary; PT: Preferred Terms; SF-36v2: Short form 36 Version 2; 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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Erkrankung im Vergleich zu Valganciclovir bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+] in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen und wird nachfolgend beschrieben. Dabei wird zur Ableitung des Zusatznutzens der jeweils längste Analysezeitpunkt herangezogen:

Mortalität**Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-002 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation sind 1,4 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 1,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm verstorben (relatives Risiko [RR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 1,41 [0,32; 6,33]; $p = 0,651$).

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

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität**CMV-Erkrankung**

Für den primären kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom oder CMV-Endorganerkrankung) zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; $p = 0,027$). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,56; 1,40]; $p = 0,599$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der TTE-Analyse zu Woche 52 des kombinierten Endpunkts CMV-Erkrankung konnte der numerische Vorteil von Letermovir gegenüber Valganciclovir (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,56; 1,47]; p = 0,685) bestätigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung ist als niedrig zu bewerten.

CMV-Syndrom

Für den Endpunkt CMV-Syndrom zeigt sich zu Woche 28 nach Transplantation (Behandlungsende) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 86 % (RR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,80]; p = 0,027). Zu Woche 52 nach Transplantation zeigt sich immer noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,44; 1,19]; p = 0,209).

Für den Endpunkt CMV-Syndrom ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Keiner der Patient:innen weist zu Woche 28 eine CMV-Endorganerkrankung auf. 52 Wochen nach Transplantation ist bei 2,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 0,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine CMV-Endorganerkrankung aufgetreten (RR [95 %-KI]: 4,42 [0,99; 19,61]; p = 0,051).

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

Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats und dessen Einzelkomponenten zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir.

28 Wochen nach Transplantation wird bei 58,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 60,6 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein ≥ 20 %-iger Rückgang der post-Transplant geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) (RR [95 %-KI]: 0,88 [0,65; 1,19]; p = 0,403) beobachtet. Bei 58,1 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 62 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm wurde eine eGFR < 60 ml/min/1.73m² (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,82; 1,07]; p = 0,334) erfasst.

Eine akute Nierentransplantatabstoßung wird 52 Wochen nach Transplantation bei 8,0 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festgestellt (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,66; 2,09]; p = 0,586). Bei 0,7 % der Patient:innen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Letermovir-Arm und 2,0 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ist ein Transplantatverlust aufgetreten (Peto-Odds Ratio [OR] [95 %-KI]: 0,37 [0,09; 1,51]; $p = 0,167$).

Das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist als niedrig zu bewerten.

Für den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (New Onset of Diabetes After Transplantation, NODAT) zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation wurde bei 6,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,92 [0,50; 1,69]; $p = 0,782$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus sowie der Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation hatten 43,9 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 50,8 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm einen stationären Krankenhausaufenthalt, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache (RR [95 %-KI]: 0,87 [0,73; 1,03]; $p = 0,098$). Bei Patient:innen, die aufgrund einer CMV-Erkrankung einen stationären Krankenhausaufenthalt hatten, lag der Anteil 52 Wochen nach Transplantation im Letermovir-Arm bei 12,1 % und im Valganciclovir-Arm bei 11,4 % (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,68; 1,65]; $p = 0,796$).

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus und Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Opportunistische Infektionen

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. 52 Wochen nach Transplantation tritt bei 16,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 17,2 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm ein entsprechendes Ereignis auf (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,66; 1,36]; $p = 0,779$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Opportunistische Infektionen ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir als **nicht belegt** anzusehen.

Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Während der Behandlung (zu Woche 30 nach Transplantation) haben lediglich 4,5 % der Patient:innen im Letermovir-Arm eine G-CSF-Gabe erhalten. Im Valganciclovir-Arm waren dies 16,8 % der Patient:innen. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 73 % (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,15; 0,48]; $p < 0,001$). Auch die Auswertung zu Woche 52 nach Transplantation ergibt, dass lediglich 7,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und 18,9 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm G-CSF erhalten haben. Das entspricht einer signifikanten Reduktion der G-CSF-Gabe durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir um 61 % (RR [95 %-KI]: 0,39 [0,24; 0,62]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gabe von G-CSF ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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. Der niedrigere Anteil an Patient:innen im Letermovir-Arm, denen G-CSF gegeben wurde, deckt sich mit dem verminderten Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien im selbigen Behandlungsarm.

Für den Endpunkt Gabe von G-CSF ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) zeigen die Responderanalysen (gewählte Minimal Important Difference, MID: 15 Punkte) zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Responderanalysen bei 35,2 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 33,3 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,84; 1,32]; $p = 0,639$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short form 36 Version 2 (SF-36v2) zeigen die Responderanalysen basierend auf einer MID von 15 Punkten für den SF-36v2-Fragebogen sowie dessen Subskalen und den körperlichen (Physical Component Summary, PCS) und psychischen (Mental Component Summary, MCS) Summscores zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Letermovir und Valganciclovir. Zu Woche 52 nach Transplantation zeigen die Ergebnisse für den körperlichen Summscore eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite bei 42,3 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 34,6 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm (RR [95 %-KI]: 1,22 [0,99; 1,50]; p = 0,061). Bei den Ergebnissen für den psychischen Summscore zu Woche 52 nach Transplantation ist eine Verbesserung bei 11,6 % der Patient:innen im Letermovir-Arm und bei 15,1 % der Patient:innen im Valganciclovir-Arm festzustellen (RR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,18]; p = 0,227).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir 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 (RR [95 %-KI]: 0,34 [0,18; 0,64]; p < 0,001) zugunsten von Letermovir. Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden zusätzlich dargestellt.

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

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Valganciclovir.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei den Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende Leukopenie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schwerwiegenden Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 77 % (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,05; 1,04]; $p = 0,036$). Für den Endpunkt Schwere Leukopenie zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. Das entspricht einer signifikanten Reduktion an einer schweren Leukopenie zu erkranken durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 81 % (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; $p = 0,003$). Somit zeigt sich in der Gesamtschau beim Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien jeweils eine relevante Verringerung des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden und schweren Leukopenien bei Patient:innen im Letermovir-Arm im Vergleich zu Patient:innen im Valganciclovir-Arm.

Für die schweren Leukopenien und Neutropenien (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Schweregrad 3-4) zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Letermovir gegenüber Valganciclovir. So traten Leukopenien nach CTCAE-Grad 3 etwa 73 % weniger bei mit Letermovir behandelten Patient:innen auf (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,43]; $p < 0,001$). Neutropenien nach CTCAE-Grad 3 traten etwa 74 % weniger bei der Behandlung mit Letermovir auf (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,14; 0,48]; $p < 0,001$). Betrachtet man außerdem den Anteil an Patient:innen, bei denen eine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, ist festzustellen, dass in dieser Patientengruppe zu Woche 52 nach Transplantation 56,5 % Wiedereinweisungen ins Krankenhaus erfolgt sind, bei Patient:innen, bei denen keine Leukopenie und/oder Neutropenie festgestellt wurde, liegt der Anteil lediglich bei 36,9 % (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,27; 1,48]; $p < 0,001$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer nachhaltigen 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 Leukopenien und Neutropenien gegenüber Valganciclovir.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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 Valganciclovir. Die Anwendung von Letermovir reduziert die Gabe von G-CSF, die Anzahl an Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien. Hierbei ist davon auszugehen, dass Leukopenien und/oder Neutropenien mit einer erhöhten Wiedereinweisung ins Krankenhaus verbunden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um effektiv eine CMV-Infektion und Erkrankung zu verhindern, ist eine zuverlässige CMV-Prophylaxe notwendig. Das Auftreten von Leukopenien und/oder Neutropenien kann den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen gefährden. Die aufgrund von Leukopenien und/oder Neutropenien vorgenommenen Dosisreduktionen von Valganciclovir können zu einem Versagen der Prophylaxe und zu der Entwicklung von Resistenzen führen. Als Konsequenz einer Leukopenie und/oder Neutropenie wird die Gabe von G-CSF erforderlich, welche jedoch eine zusätzliche Belastung für die Empfänger:innen darstellen kann, da beispielsweise ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung oder -dysfunktion während der Behandlung mit G-CSF berichtet wird. In der klinischen Versorgung hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie folglich direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant und als patientenrelevant betrachtet werden sollten, da das Risiko für eine Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektion und Tod erhöht wird. Unterstützend zeigen Daten einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Charité Berlin, dass das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie deutlich erhöht war, wenn die Patient:innen mit Valganciclovir behandelt worden waren.

Vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen von Leukopenien und Neutropenien für Empfänger:innen eines Nierentransplantats, stellt die Reduktion dieser schwerwiegenden Ereignisse eine erhebliche und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für die CMV-Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend handelt es sich bei Letermovir um eine effektive Prophylaxe mit einem zu bevorzugendem Sicherheitsprofil. Das Risiko für die Entstehung einer schweren Leukopenie und Neutropenie (CTCAE-Schweregrad 3-4) ist signifikant reduziert. Zudem sinkt das Risiko für eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus. Durch eine Behandlung mit Letermovir kann von einer erheblichen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie MK-8228-002 herangezogen. Die Studienergebnisse lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir.

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-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+].

Eine CMV-Primärinfektion stellt ein großes Risiko für immunsupprimierte Patient:innen dar. Ohne prophylaktische Maßnahmen liegt das CMV-Infektionsrisiko nach einer soliden Organtransplantation bei 30-75 %. CMV-seronegative Empfänger:innen eines Transplantats von CMV-seropositiven Spender:innen sind besonders gefährdet: Im Vergleich zu CMV-positiven Empfänger:innen (R+) wurde ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung beobachtet.

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)

Die in der Studie MK-8228-002 erhobenen Daten belegen, dass die Prophylaxe mit Letermovir für CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven [D+] Spender:innen wirksam und gut verträglich ist. Bei sehr guter Wirksamkeit entspricht das Sicherheitsprofil von Letermovir dem bekannten Nebenwirkungsprofil. Im Vergleich zu Valganciclovir zeigt Letermovir statistisch signifikante Vorteile bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, sowie der Entstehung von Leukopenien und Neutropenien. Dies ermöglicht mit Letermovir eine CMV-Prophylaxe ohne Risiko einer Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter Nierentransplantat-Empfänger:innen bisher erschwerte.

Um eine CMV-Infektion und Erkrankung effektiv zu verhindern, ist eine sichere und gut verträgliche CMV-Prophylaxe notwendig. Dass die derzeit zugelassenen Substanzen dies nicht erfüllen können und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht, zeigt beispielsweise eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie in fünf deutschen Zentren: von 240 CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-], die zwischen 2011-2021 ein Nierentransplantat von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem:r CMV-seropositiven Spender:in [D+] erhielten und mit Valganciclovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden, entwickelten noch 12,5 % eine CMV-Erkrankung innerhalb von 52 Wochen nach Transplantation. Unter der Behandlung mit Valganciclovir zeigte sich eine Zunahme an Resistenzen. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war die Entstehung einer Leukopenie.

Zu einer der häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen der derzeitigen zur Prophylaxe zugelassenen Substanzen zählen das Auftreten einer Leukopenie und/oder Neutropenie, die den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen gefährden.

Die aufgrund von auftretenden Leukopenien und/oder Neutropenien durchgeführten Dosisreduktionen von bisher zu Verfügung stehenden Substanzen können zu einem Versagen der Prophylaxe und zur Entwicklung von Resistenzen führen. Außerdem wird als Konsequenz einer Leukopenie und/oder Neutropenie die Gabe von G-CSF erforderlich, die jedoch eine zusätzliche Belastung für Empfänger:innen darstellen kann, da beispielsweise über ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung oder -Dysfunktion während der Behandlung mit G-CSF berichtet wird.

Die Patientenrelevanz von Neutropenien im deutschen Versorgungskontext konnte in einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Charité Berlin gezeigt werden. Von 556 D+/R-Nierentransplantationspatient:innen, die zwischen 2003-2019 an der Charité Berlin transplantiert wurden, entwickelten 76 Patient:innen innerhalb von 2 Jahren nach Transplantation eine Neutropenie. Das Risiko für die Entstehung einer Neutropenie war bei Patient:innen mit Valganciclovir-Prophylaxe deutlich erhöht, der Zeitraum bis zur Entstehung deutlich geringer. Dies führte zu einem signifikant erhöhten Risiko für Rehospitalisierungen, Abstoßung und Versagen des Transplantats.

In der klinischen Versorgung hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie direkte und unmittelbare Konsequenzen, die als therapie relevant und patientenrelevant betrachtet werden sollten, da das Risiko für eine Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektion und Tod erhöht wird.

Insgesamt kann Letermovir einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit decken.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	323
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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)

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	323
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in				

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Filmtabletten
		Ohne Ciclosporin-Gabe
		63.938,00 €-73.072,00 €
		Mit Ciclosporin-Gabe
		32.163,74 €-36.758,56 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben	Valganciclovir	Erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven-Spender:innen [D+]	Mylan® Filmtabletten
				5.116,93 €
				Valcyte® Lösung zum Einnehmen
				15.706,56 €-16.197,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in				

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, Nierentransplantation 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.

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).