

IQWiG-Berichte – Nr. 627

**Letermovir
(Prophylaxe einer
Cytomegalievirus-Reaktivierung
und -Erkrankung) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-03
Version: 1.0
Stand: 09.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Letermovir (Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.02.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CMV	Cytomegalievirus
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppe)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Letermovir ist ein Arzneimittel zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT). Letermovir ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CMV-Infektion, -Erkrankung und -Diagnostik stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als CMV-seropositive Empfänger einer allogenen HSCT, bei denen Letermovir zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt wird, und zitiert hierzu die Fachinformation von Letermovir [2], der zufolge die Zielpopulation auf Erwachsene beschränkt ist.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

- 1) Der pU errechnet zunächst auf Basis der Krankenhausfälle des Jahres 2015 die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im gleichen Jahr eine allogene HSCT in Deutschland erhielten. Hierzu identifiziert der pU zunächst mittels der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Version 2016, des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [3] die OPS-Codes 5-411.2, 5-411.3, 5-411.4, 5-411.5, 8-805.2, 8-805.3, 8-805.4 und 8-805.5, die eine allogene HSCT repräsentieren. Anschließend ermittelt der pU mittels des German-Diagnosis-related-Group(G-DRG)-Browsers 2015_2016 [4] diejenigen diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs), für die einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde. Für diese DRGs bestimmt der pU dann die Anzahl der Krankenhausfälle (Normallieger) im Jahr 2015, für die die oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurden. Auf Basis von Angaben im G-DRG-Browser 2015_2016 zum Anteil der Normallieger an der gesamten Fallzahl (Normal-, Kurz- und Langlieger) je DRG führt der pU eine Hochrechnung auf alle Krankenhausfälle (Normal-, Kurz- und Langlieger) im Jahr 2015 durch, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde. Hierbei nimmt der pU an, dass die Verteilung nach OPS-Codes bei den Kurz- und Langliegern der Verteilung bei den Normalliegern entspricht. Dadurch geht der pU von insgesamt 3065 Patientinnen und Patienten aus, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT in Deutschland erhielten.
- 2) Da Letermovir ausschließlich für Erwachsene zugelassen ist, schätzt der pU sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Anzahl der Erwachsenen an den in Schritt 1 errechneten 3065 Patientinnen und Patienten. Für die Untergrenze nimmt der pU an, dass alle Kinder und Jugendlichen in der jeweiligen DRG eine allogene HSCT erhalten haben,

sodass der pU für die Untergrenze die gesamte Anzahl der Kinder und Jugendlichen von der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit allogener HSCT abzieht. Für die Obergrenze nimmt der pU an, dass alle Erwachsenen in der jeweiligen DRG eine allogene HSCT erhielten – sofern nicht in der jeweiligen DRG die Anzahl der Erwachsenen höher war als die Anzahl der Empfänger einer allogenen HSCT. In diesem Fall zieht der pU die letztgenannte Anzahl als Obergrenze heran. Dadurch geht der pU von insgesamt 2661 bis 2731 erwachsenen Patientinnen und Patienten aus, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT in Deutschland erhielten.

- 3) Zur Extrapolation der in Schritt 2 für das Jahr 2015 errechneten Patientenzahlen für das Jahr 2018 geht der pU von einer jährlichen Zunahme der Patientenzahl um 3,6 % aus. Hierzu zieht der pU den Jahresbericht 2016 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) [5] heran und berechnet auf Basis der für die Jahre 2006 bis 2016 jeweils genannten Anzahl allogener HSCTs die über diesen Zeitraum durchschnittliche jährliche Zunahme. Diese Zunahme setzt der pU an, um ausgehend von den für das Jahr 2015 errechneten Patientenzahlen (Spanne von 2661 bis 2731) für das Jahr 2018 eine Spanne von 2959 bis 3037 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit allogener HSCT zu ermitteln.
- 4) Letermovir ist ausschließlich für CMV-seropositive Patientinnen und Patienten zugelassen. Dies sind Patientinnen und Patienten, in deren Serum CMV-Antikörper nachgewiesen wurden. Der pU errechnet deren Anteil an den in Schritt 3 ermittelten 2959 bis 3037 Patientinnen und Patienten. Hierzu gibt der pU an, im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche 6 Quellen [6-11] identifiziert zu haben, die für unterschiedliche Patientengruppen und Erhebungszeiträume unterschiedliche CMV-Seroprävalenzen berichten. Für die untere Grenze setzt der pU die niedrigste CMV-Seroprävalenz von 39,2 %, die für 125 Stammzelltransplantierte im Alter von 1 bis 56 Jahren in Hamburg berichtet wurde [10], und für die obere Grenze die höchste von 68,3 %, die für 278 Empfänger einer allogenen HSCT im Alter von 2 bis 72 Jahren in Hannover und Frankfurt berichtet wurde [11], an. Folglich nimmt der pU für das Jahr 2018 zwischen 1160 und 2074 im DRG-System abgerechnete erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen HSCT in Deutschland an.
- 5) Der pU ermittelt den Anteil GKV-Versicherter an den in Schritt 4 errechneten 1160 bis 2074 Patientinnen und Patienten. Hierzu berechnet er zunächst den Quotienten aus der Zahl im Jahr 2016 GKV-Versicherter [12] und der Zahl für den 31.12.2016 erwarteter in Deutschland lebender Personen auf Grundlage des Zensus 2011 [13]. Diesen für das Jahr 2016 errechneten Quotienten (0,865) setzt der pU auch für das Jahr 2018 an, indem er den Quotienten mit der in Schritt 4 für das Jahr 2018 errechneten Patientenzahl multipliziert. Daraus folgert der pU, dass 2018 zwischen 1003 und 1794 erwachsene, CMV-seropositive Empfänger einer allogenen HSCT in der GKV versichert sind.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT erhielten (basierend auf Analysen des DRG-Systems)	3065
2	davon Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten im Jahr 2015 (basierend auf Analysen des DRG-Systems)	2661–2731
3	Extrapolation der in Schritt 2 errechneten Patientenzahl für das Jahr 2018 ^a	2959–3037
4	davon Anzahl der CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten ^b	1160–2074
5	davon berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV ^c	1003–1794

a: jährliche Zunahme um 3,6 %
b: Spanne des Anteils CMV-seropositiver an allen Empfängern einer allogenen HSCT in Deutschland: 39,2 %–68,3 %
c: basierend auf Quotient aus der Zahl im Jahr 2016 GKV-Versicherter [12] und der Zahl für den 31.12.2016 erwarteter in Deutschland lebender Personen auf Grundlage des Zensus 2011 [13] (0,865 %)
CMV: Cytomegalievirus; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Es besteht für die vom pU errechnete Anzahl von 1003 bis 1794 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unsicherheit, die vom pU teilweise adressiert wird. Die Aspekte, die zur Unsicherheit beitragen, werden in den nachfolgenden Ausführungen beschrieben, die sich auf die in Tabelle 1 dargestellten Schritte beziehen.

Zu Schritt 1)

Die vom pU errechnete Anzahl von 3065 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT erhielten, basiert auf der Annahme einer gleichen Verteilung nach OPS-Codes bei den Kurz-, Normal- und Langliegern. Zwischen diesen Patientengruppen unterschiedliche Verteilungen sind jedoch nicht auszuschließen. Dadurch kann die vom pU errechnete Patientenzahl unter- oder überschätzt sein.

Zu Schritt 3)

Die vom pU geschätzte Anzahl von 2959 bis 3037 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 eine allogene HSCT in Deutschland erhalten, basiert auf der Annahme einer jährlichen Zunahme der Patientenzahl um 3,6 %. Diese Zunahme berechnet der pU mittels der für 2006 bis 2016 jeweils registerbasiert berichteten Anzahl allogener HSCTs [5]. Aus der Quelle ist jedoch eine geringere Zunahme in der letzten Hälfte des betrachteten Zeitraums abzuleiten, wobei die für das Jahr 2016 angegebene Anzahl allogener HSCTs sogar niedriger liegt als jeweils in den Jahren 2012 bis 2015. Die Daten der Jahre 2012 bis 2016 widersprechen somit der Annahme einer künftigen jährlichen Zunahme der Patientenzahl um 3,6 %. Jedoch kann auf Basis dieser Daten auch nicht mit ausreichender Sicherheit von einer

geringeren Zunahme oder sogar einer Abnahme der Anzahl erwachsener Empfänger einer allogenen HSCT seit 2015 ausgegangen werden. Der Grund hierfür ist, dass die Angaben aus dem Jahresbericht 2016 des DRST auch Kinder und Jugendliche umfassen, für deren Anzahl eine abweichende Entwicklung gegenüber im DRG-System erfassten Erwachsenen nicht auszuschließen ist. Durch die vom pU getroffene Annahme einer jährlichen Zunahme der Patientenzahl um 3,6 % kann die von ihm errechnete Patientenzahl somit unter- oder überschätzt sein.

Zu Schritt 4)

In den Studien, denen der pU die CMV-Seroprävalenzen von 39,2 % [10] beziehungsweise 68,3 % [11] entnimmt, wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht die Zielpopulation repräsentieren. So wurden in beiden Studien auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Darüber hinaus basiert die berichtete CMV-Seroprävalenz von 39,2 % auf Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Alter von 33 Jahren und einem Höchstalter von 56 Jahren. Hierbei ist zu beachten, dass die CMV-Seroprävalenz mit dem Lebensalter steigt [9]. Entsprechend kann die in Quelle [11] berichtete CMV-Seroprävalenz von 68,3 % auch durch den Einschluss älterer Patientinnen und Patienten (mittleres Alter 43,5 Jahre, Höchstalter 72 Jahre) bedingt sein. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in verschiedenen Altersgruppen liegen für beide Studien keine Angaben vor. Die Verteilung nach Altersgruppen kann in beiden Studien von derjenigen der Zielpopulation abweichen. Darüber hinaus tragen auch die niedrigen Fallzahlen ($n = 125$ [10] beziehungsweise $n = 278$ [11]) zur Unsicherheit bei. Insgesamt sind daher sowohl die CMV-Seroprävalenz von 39,2 % für die Untergrenze als auch die CMV-Seroprävalenz von 68,3 % für die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.

Aus den oben aufgeführten Schritten kann insgesamt sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung der Patientenzahlen resultieren.

Es ist zu beachten, dass Letermovir ausschließlich zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung zugelassen ist [2]. Letermovir ist somit nicht zugelassen für Patientinnen und Patienten, bei denen bereits eine CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung vorliegt. Die CMV-Erkrankung kann bereits vor der HSCT einsetzen und bis nach der HSCT anhalten [14]. Es liegen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten vor, die bei bestehender CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung eine allogene HSCT erhalten und die folglich von der GKV-Zielpopulation abzuziehen sind. Für die vorliegende Bewertung wird angenommen, dass der Anteil dieser Patientinnen und Patienten an der GKV-Zielpopulation so gering ist, dass dieser Aspekt die Unsicherheit zu den vom pU angegebenen Patientenzahlen nicht bedeutsam erhöht.

Zusammenfassend besteht eine Unsicherheit für die vom pU errechnete Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Da sich aus den einzelnen Schritten jeweils eine Unter- oder Überschätzung ergeben kann, kann in der Gesamtschau die untere und obere Grenze jeweils unter- oder überschätzt sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2023 einschließlich. Er geht von einer jährlichen Zunahme der Patientenzahl um 3,6 % aus. Die mit dem Vorgehen des pU verbundene Unsicherheit ist oben beschrieben.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Letermovir ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Tabletten
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Für Letermovir-Tabletten stellt der pU alle Schritte von der Behandlungsdauer bis zu den Jahrestherapiekosten dar. Für Letermovir-Infusionen stellt der pU weder Verbrauch noch Kosten pro Patientin oder Patient noch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen noch die Jahrestherapiekosten dar. Dies begründet er in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.1) damit, dass Letermovir als Infusion vornehmlich bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werde, bei denen die Einnahme einer Filmtablette nicht möglich sei. Die Anwendung von Letermovir als Infusion erfolge daher stationär und sei im ambulanten Versorgungssektor nicht relevant. Da der pU die Jahrestherapiekosten für Letermovir-Infusionen nicht berechnet, wird auf Letermovir-Infusionen nachfolgend nicht separat eingegangen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur regelhaften Behandlungsdauer mit Letermovir entsprechen der Fachinformation [2]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 72 bis 101 Tagen pro Patientin oder Patient pro Jahr aus. Die untere Grenze dieser Spanne ergibt sich aus dem spätestmöglichen Behandlungsbeginn 28 Tage nach der allogenen HSCT und der Fortführung bis Tag 100 nach der allogenen HSCT. Die obere Grenze ergibt sich aus dem frühestmöglichen Behandlungsbeginn am Tag der allogenen HSCT und der Fortführung bis Tag 100 nach der allogenen HSCT. In Übereinstimmung mit der Fachinformation gibt der pU an, dass eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach allogener HSCT für manche Patientinnen und Patienten von Nutzen sein kann, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Gemäß Fachinformation erfordert die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Letermovir-Tabletten entsprechen der Fachinformation [2] bei einer regelhaften Behandlungsdauer von 72 bis 101 Tagen. Der pU weist den Verbrauch getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 240 mg statt 480 mg beträgt, beziehungsweise
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 480 mg beträgt.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, kann der Verbrauch abweichen.

Unter Berücksichtigung von Verwurf leitet der pU den Verbrauch von 3 bis 4 Packungen pro Patient aus der regelhaften Behandlungsdauer von 72 bis 101 Tagen ab. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.3 Kosten

Für die Kosten pro Letermovir-Packung geben die Angaben des pU korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation von Letermovir als Tablette [2] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU weist die Jahrestherapiekosten bei Einsatz von Letermovir-Tabletten unter Berücksichtigung von Verwurf getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten und für die die Spanne der Jahrestherapiekosten bei Einsatz von 3 bis 4 Packungen Tabletten zu je 240 mg Letermovir 16 289,46 € bis 21 719,28 € beträgt beziehungsweise
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten und für die die Spanne der Jahrestherapiekosten bei Einsatz von 3 bis 4 Packungen Tabletten zu je 480 mg Letermovir 32 412,36 € bis 43 216,48 € beträgt.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten von Letermovir. Dies ist nachvollziehbar, da aus der Fachinformation von Letermovir als Tablette [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen abzuleiten sind.

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient für Letermovir-Tabletten sind nachvollziehbar und plausibel bei einer regelhaften Behandlungsdauer von

72 bis 101 Tagen und gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin an allen Behandlungstagen beziehungsweise an keinem Behandlungstag.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Letermovir-Prophylaxe 2 bis 30 Tage im Krankenhaus sowie etwa 70 Tage ambulant erfolgt. Laut pU kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der deutschen Regelversorgung eine Letermovir-Prophylaxe von mehr als 100 Tagen erhalten würden, aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden. Auch könne mangels belastbarer Daten eine Abschätzung der Versorgungsanteile für Letermovir und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 1003 bis 1794 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen und kann eine Über- oder Unterschätzung darstellen. Dies hat folgende Gründe:

- Unsicherheit zu Annahmen bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT erhielten
- Unsicherheit zu Annahmen bei der Extrapolation für das Jahr 2018
- Unsicherheit zu Annahmen bei der veranschlagten Spanne der CMV-Seroprävalenz

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient für Letermovir-Tabletten bei einer regelhaften Behandlungsdauer von 72 bis 101 Tagen und gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin an allen Behandlungstagen beziehungsweise an keinem Behandlungstag sind nachvollziehbar und plausibel. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Letermovir wird zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern (R+) einer allogenen HSCT angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Letermovir	erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen HSCT, die für eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommen	1003–1794	<p>Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Es besteht jedoch für die vom pU angegebene Spanne eine Unsicherheit aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheit zu Annahmen bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT erhielten ▪ Unsicherheit zu Annahmen bei der Extrapolation für das Jahr 2018 ▪ Unsicherheit zu Annahmen bei der veranschlagten Spanne der CMV-Seroprävalenz <p>Daher kann die untere und obere Grenze der vom pU angegebenen Spanne jeweils unter- oder überschätzt sein.</p>
<p>a: Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Letermovir (Filmtabletten) ^b	erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen HSCT, die für eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommen	bei 72–101 Behandlungstagen:	
		ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^c : 32 412,36–43 216,48	Die vom pU angegebenen Spannen sind nachvollziehbar und plausibel. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen.
		mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^c : 16 289,46–21 719,28 ^d	
<p>a: Angaben des pU. Die angegebenen Spannen stellen ausschließlich die Arzneimittelkosten dar, da für Letermovir-Tabletten keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus der Fachinformation [2] abzuleiten sind.</p> <p>b: Der pU macht keine Angaben zur Anwendung als Infusion. Dies begründet er damit, dass die Anwendung als Infusion stationär erfolge und im ambulanten Versorgungssektor nicht relevant sei.</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten von Letermovir unterscheiden sich in Abhängigkeit davon, ob die Behandlung zusätzlich mit Ciclosporin erfolgt, da in diesem Fall die Letermovir-Dosis niedriger ausfällt.</p> <p>d: Die angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten nicht die Kosten von Ciclosporin.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. MSD. Prevymis 240 mg/-480 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 28.02.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. OPS Version 2016: Operationen- und Prozedurenschlüssel; Version 2016 [online]. 16.10.2015 [Zugriff: 23.10.2017]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/index.htm>.
4. INEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG-Browser 2015_2016 [Software]. Siegburg: INEK; 2017.
5. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 [online]. 07.2017 [Zugriff: 23.10.2017]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>.
6. Ljungman P, Brand R, Hoek J, De la Camara R, Cordonnier C, Einsele H et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis* 2014; 59(4): 473-481.
7. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; 86(1): 41-44.
8. Stranzinger J, Kozak A, Schilgen B, Paris D, Niessen T, Schmidt L et al. Are female daycare workers at greater risk of cytomegalovirus infection? A secondary data analysis of CMV seroprevalence between 2010 and 2013 in Hamburg, Germany. *GMS Hyg Infect Control* 2016; 11: Doc09.
9. Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol* 2010; 199(1): 53-60.
10. Kröger N, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, Schrum J et al. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *Br J Haematol* 2001; 113(4): 1060-1071.
11. Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B et al. Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One* 2012; 7(12): e50248.

12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 08.02.2018]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: 2016; Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2018]. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

14. Fries BC, Riddell SR, Kim HW, Corey L, Dahlgren C, Woolfrey A et al. Cytomegalovirus disease before hematopoietic cell transplantation as a risk for complications after transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11(2): 136-148.