

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie angewendet zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben	Ganciclovir oder Valganciclovir
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den vom G-BA vorgegebenen Optionen Valganciclovir aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MK-8228-002 herangezogen. Bei der Studie MK-8228-002 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von

Letermovir mit Valganciclovir. Eingeschlossen wurden erwachsene CMV-seronegative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spenderinnen bzw. Spendern. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Transplantation eines soliden Organs (mit Ausnahme einer vorherigen Nierentransplantation) oder einer vorherigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation durften in der Studie MK-8228-002 nicht eingeschlossen werden. Erwachsene mit einer stark eingeschränkten post-transplantaren Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≤ 10) ebenso wie Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen bestätigten oder vermuteten CMV-Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung waren von der Studie ebenfalls ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden insgesamt 601 Patientinnen und Patienten und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Letermovir (N = 301) oder Valganciclovir (N = 300) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte spätestens 7 Tage nach Nierentransplantation.

Die Behandlung mit Letermovir konnte am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte ohne relevante Abweichung von den Empfehlungen der Fachinformation. Zusätzlich wurde im Interventionsarm zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) über den gesamten Behandlungszeitraum verabreicht. Die sich aus dieser obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm ergebende Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MK-8228-002 auf den deutschen Versorgungskontext wird unten im Abschnitt Limitationen adressiert.

Die Behandlung mit Valganciclovir konnte ebenfalls am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation.

Die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten bis 52 Wochen nach Transplantation beobachtet werden. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 2 Wochen) erhoben.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung, bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und CMV-Syndrom. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie MK-8228-002

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm eingeschränkt. Der pU begründet die Gabe von Aciclovir damit, dass eine entsprechende Prophylaxe im Vergleichsarm durch die Gabe von Valganciclovir bereits abgedeckt sei. Allerdings ist der Fachinformation von Letermovir nicht zu entnehmen, dass per se eine begleitende Behandlung mit Aciclovir erfolgen sollte. Auch die Leitlinie empfiehlt explizit keine routinemäßige Prophylaxe gegen eine HSV- oder VZV-Infektion in diesem Anwendungsgebiet. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist jedoch davon auszugehen, dass die verabreichte Dosis von Aciclovir keine anti-CMV Aktivität aufweist. Die Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in der Aussagesicherheit adressiert (siehe unten).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-002 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität und für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wird ebenfalls als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse eingeschränkt. Da im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Letermovir eine Behandlung mit Aciclovir zur Prophylaxe einer HSV- und VZV-Infektion über den gesamten Behandlungszeitraum von 28 Wochen erhielten, ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie MK-8228-002 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Insgesamt können daher für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transplantatverlust

Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Für den Endpunkt NODAT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form (SF)-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.

Es zeigen sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

Spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Systemorganklasse [SOC], SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes und auf der Positiv-Seite nur in Subgruppen.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen für den Endpunkt NODAT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, allerdings nur für Erwachsene ≥ 65 Jahre. Weiterhin zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei Männern. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit geringem Ausmaß für das SUE allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Insgesamt ergibt sich kein Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir.

Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben	Ganciclovir oder Valganciclovir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.