

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 beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

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
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 von Letermovir wird die RCT MK-8228-001 herangezogen. Der pU zieht zusätzlich für den Endpunkt Gesamtüberleben die retrospektive Beobachtungsstudie CELESTIAL heran. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie CELESTIAL zum Endpunkt Gesamtüberleben sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Bei der Studie MK-8228-001 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Letermovir mit Placebo. In die Studie

wurden erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor der Randomisierung erfolgt sein. Für den Studieneinschluss war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch das Zentrallabor aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung abgenommenen Plasma-Probe notwendig.

In die Studie wurden insgesamt 570 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Prophylaxe mit Letermovir (N = 376) oder Placebo (N = 194) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt sollte bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation beobachtet werden, weitere Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben wurden bis Woche 48 beobachtet. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verschiedenen Beobachtungsdauern (bis Woche 24 und zusätzlich bis Woche 14 und / oder bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, soweit vorhanden, die Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis Woche 48 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden dagegen nur bis 2 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 16 nach Stammzelltransplantation) erhoben.

Analysepopulationen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu 2 Analysepopulationen vor. Die primären Analysen zu den Nutzenendpunkten wurden basierend auf der Full-Analysis-Set(FAS)-Population durchgeführt. Gegenüber der All-Participants-as-Treated(APaT)-Population, die die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, fehlen in der FAS-Population 70 Patientinnen und Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn eine CMV-Virämie durch das Zentrallabor festgestellt wurde. Sofern bereits eine CMV-Virämie vor Beginn der Therapie mit Letermovir bzw. Placebo vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht mehr möglich und die Einleitung einer präemptiven Therapie regelhaft notwendig. Diese Patientinnen und Patienten sind somit nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ist sachgerecht. Für die

vorliegende Nutzenbewertung werden daher soweit vorhanden die Analysen basierend auf der FAS-Population herangezogen.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen beruhen dagegen auf der APaT-Population. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten in der APaT-Population, bei denen eine CMV-Virämie vor Behandlungsbeginn festgestellt wurde und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, in beiden Studienarmen vergleichbar ist und < 20 % ausmacht, bleibt die Diskrepanz in den Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Dauer der Behandlung mit Letermovir nicht gemäß Fachinformation

Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt. Gemäß aktueller Fachinformation kann eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Prophylaxe bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht. Es ist davon auszugehen, dass eine längere Prophylaxe für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm infrage gekommen wäre. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Es können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung und akute GvHD wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zum relevanten Auswertungszeitpunkt als hoch eingeschätzt. Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der

Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Da für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie eine Verlängerung der Prophylaxe über 100 Tage hinaus infrage gekommen wäre, erfolgte die Behandlung mit Letermovir für diese Patientinnen und Patienten nicht gemäß der Fachinformation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie MK-8228-001 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Akute GvHD

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-BMT***

Für den FACT-BMT-Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs 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 beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

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 sowohl positive als auch negative Effekte von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Gesamtrate SUEs ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Subgruppe der Frauen. Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering. Dem steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren, jedoch maximal beträchtlichen, Ausmaßes für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden im Vergleich zu den anderen Endpunkten stark verkürzt beobachtet. Sie bilden daher nicht die Therapiestrategien der beiden Studienarme inklusive der präemptiven Therapie bei CMV-Reaktivierung ab. Es ist unklar, ob sich potenziell weitere bzw. andere positive / negative Effekte der Kategorie Nebenwirkungen bei einer adäquaten Beobachtungszeit ergeben hätten. Insgesamt werden durch diese Unsicherheit die beobachteten positiven Effekte nicht gänzlich infrage gestellt. Eine Quantifizierung des Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

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-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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