



## (20765) PREVYMIS, MSD Merck Sharp & Dohme AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

PREVYMIS wurde von Swissmedic per 5. April 2018 mit folgender Indikation zugelassen:  
*„PREVYMIS ist zur Prophylaxe von Cytomegalovirus (CMV) Infektionen oder Erkrankungen bei Erwachsenen, CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) indiziert.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:  
In der pivotalen Zulassungsstudie wurde gezeigt, dass eine Prophylaxe mittels PREVYMIS bei exponierten Patienten, begonnen bis spätestens 28 nach der HSZT, zu einem signifikant reduzierten Risiko einer CMV Infektion führt. Das Nebenwirkungsprofil zeigte sich in der Studie vergleichbar mit dem der Placebo-Gruppe.

#### Studie 1

##### **F.M. Marty et al. 2017, N Engl J Med. 21; 377(25):2433-2444. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation**

Design: Randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase II Studie, um die Wirksamkeit von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV Infektion nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu bewerten.

Einschlusskriterien: CMV Seropositivität, nicht nachweisbare CMV DNA im Plasma 5 Tage vor der Randomisierung. Die Patienten konnten mit der Prophylaxe mindestens 28 Tage nach der Transplantation starten.

Patienten: 373 Patienten wurden mit Letermovir behandelt, davon haben 99 mindestens eine i.v. Dosis erhalten. 192 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die mediane Zeit bis zum Beginn der Behandlung betrug 9 Tage nach der Transplantation. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (18-78). Zu Studienbeginn erhielten 50% der Patienten eine myeloablative Therapie, 52% bekamen Ciclosporin und 42% Tacrolimus. 12% der Patienten waren zu Studienbeginn positiv auf CMV-DNA getestet und wurden daher bei der Auswertung ausgeschlossen, bei 31% der Patienten bestand ein hohes Risiko einer Reaktivierung des CMV.

Intervention: Letermovir 480mg (bzw. 240 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin) oral oder i.v. täglich, Beginn Tag 0-28 nach der Transplantation und Fortsetzung bis 14 Wochen nach der Transplantation.

Primärer Endpunkt: Das Auftreten einer klinisch signifikanten CMV-Infektion bis Woche 24 nach der Transplantation. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der klinisch signifikanten CMV-Infektion wurde definiert durch die Häufigkeit einer CMV-DNA-ämie mit erforderlicher präemptiver Anti-CMV-Therapie (PET) oder durch das Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung.

Patienten, welche bis zu Woche 24 ihre Teilnahme an der Studie abgebrochen hatten oder fehlende Endpunkte zeigten, wurden als solche angegeben, die den primären Endpunkt erreicht haben, also eine CMV Virämie entwickelt haben.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Letermovir zeigte in der Analyse des primären Endpunkts eine signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo (95%-KI: -23.5% (-32.5% to -14.6%), p-Wert <0.001). Diese Ergebnisse beruhen auf einer statistischen Methode (Mantel-Haenszel Methode: Gewichtung nach Stichprobengröße).

Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit klinisch signifikanter CMV Infektion bis Woche 14 nach Start der Prophylaxe. Zudem wurde auch die Zeit bis zur klinisch signifikanten CMV Infektion untersucht. Letermovir zeigte in der Analyse des sekundären Endpunkts eine signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo (95%-KI: -31.3%, p-Wert <0.001 (nach Mantel-Haenszel)). 14 Wochen nach Transplantation haben unter Behandlung mit Letermovir 19.1% vs. Placebo 50% eine klinische signifikante CMV Infektion.

## Studie 2

### Roy F. Chemaly et al. 2014, N Engl J Med. 8; 370(19):1781-9. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation

Design: Phase-II, randomisierte (3:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie

Einschlusskriterien: CMV seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation 40 Tage nach der Transplantation. Das Nichtvorhandensein einer aktiven CMV Replikation musste 5 Tage vor Therapiebeginn bestätigt werden.

Intervention: 60mg, 120mg oder 240mg Letermovir vs. Placebo einmal täglich p.o. während 12 Wochen

Primärer Endpunkt: Versagen der CMV Prophylaxe, definiert als Einstellung der Studienmedikation aufgrund eines CMV Antigen, DNA Nachweis oder Versagen eines Endorgans. Die Zeit bis zum Therapieversagen wurde ebenfalls untersucht.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Eine Reduktion der Inzidenz vom Versagen der Prophylaxe war dosisabhängig:

	60mg (N=33)	120mg (N=31)	240mg (N=34)	Placebo (N=33)
Therapieversagen	16 (48%)	10 (32%)	10 (29%)	21 (64%)
OR für Versagen Letermovir vs. Placebo (95% CI)	0.54	0.27	0.24	
p-Wert	0.32	0.01	0.007	

Ein Therapieversagen in der 240mg Gruppe trat signifikant früher (zwischen 1 und 8 Tagen) als in der Placebo Gruppe (zwischen Tag 1 und 21) auf. Die anderen Gruppen (60mg und 120mg) waren bezüglich der Zeit bis zum Therapieversagen der Placebo-Gruppe nicht überlegen.

Sekundäre Endpunkte: Inzidenz und Zeit bis zum Versagen eines Endorgans, Nachweis einer systemischen CMV Infektion und Einstellung der Studienmedikation während der 12 Wochen Behandlungsperiode.

Nach Ausschluss der Patienten, bei welchen beim Einschluss in die Studie oder am Tag der Studie eine CMV-DNA Replikation nachgewiesen wurden, präsentieren sich die Ergebnisse wie folgt:

	60mg (N=33)	120mg (N=31)	240mg (N=34)	Placebo (N=33)
Therapieversagen	14/29 (48%)	5/24 (21%)	6/30 (20%)	17/28 (61%)
OR für Versagen Letermovir vs. Placebo (95% CI)	0.54	0.27	0.24	
p-Wert	0.32	0.01	0.007	

### Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen, die bei mindestens 1% der Patienten bis Woche 24 nach der Transplantation und häufiger als in der Placebo-Gruppe auftraten, waren: Übelkeit, Durchfall und Erbrechen.

Bis Woche 24 nach der Transplantation traten bei 6 Patienten (1,1%) schwerwiegende unerwünschte Reaktionen auf, und zwar bei 3 (0,8%) in der Letermovir-Gruppe und 3 (1,6%) in der Placebo-Gruppe.

Das Studienmedikament wurde bei Patienten in jeder Gruppe wegen einer unerwünschten Reaktion abgesetzt (4,8% Letermovir gegenüber 3,6% Placebo). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die zum Absetzen von PREVYMIS führten, waren Übelkeit (1,6%), Erbrechen (0,8%) und Bauchschmerzen (0,5%).

Die gleichzeitige Anwendung von PREVYMIS mit bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen und damit auch zu einer erhöhten Toxizität führen. Daher ist bei der Anwendung von Arzneimitteln, welche CYP3A-Substrate sind, Vorsicht geboten.

### **Medizinische Leitlinien**

Die internationalen "Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients" (Bone Marrow Transplant. 2009; 44, 453-558) empfehlen eine Prophylaxe einer CMV Infektion bei exponierten Patienten nach einer allogenen HSZT.

Therapie der Wahl: Ganciclovir 5mg/kg KG alle 12h für 5-7 Tage nach der HSZT, danach Reduktion auf 5mg/kg KG täglich bis zum Tag 100 nach der HSZT.

Alternative Therapieoptionen: Foscarnet, Acyclovir, Valacyclovir

### **Vergleich zum Standard of Care**

PREVYMIS ist als orale Darreichungsform verfügbar, womit der Hauptteil der Patienten behandelt und die Therapie auch im ambulanten Bereich gut fortgesetzt werden kann. Die Dosierung von einmal täglich vereinfacht die Therapie und führt somit zu einer Verbesserung der Adhärenz. Keines der in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel ist in der besprochenen Indikation von Swissmedic zugelassen.

Cymevene ist nur in der intravenösen Form verfügbar und muss bei Therapiebeginn zweimal täglich verabreicht werden. Nach einer Woche wird das Dosisintervall auf eine tägliche Gabe reduziert.

Das Nebenwirkungsprofil von PREVYMIS ist ähnlich der Placebogruppe. Die schwerwiegende Nebenwirkung der Knochenmarksdepression, welche der grosse Nachteil für diese Patientengruppe unter der Therapie von Cymevene ist, ist bei PREVYMIS in den Studien nicht aufgetreten. PREVYMIS scheint für die empfindliche Patientengruppe verträglicher zu sein.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

PREVYMIS ist in der oralen Darreichungsform zu 240mg und 480mg in einer Packung zu je 28 Filmtabletten erhältlich.

Die Dosierung von PREVYMIS ist 480mg (bzw. 240mg unter gleichzeitiger Ciclosporintherapie) täglich bis zu 100 Tage nach der Transplantation. Experten gehen davon aus, dass 90% der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit Ciclosporin behandelt werden. Daher geht das BAG davon aus, dass die Darreichungsform von 480mg selten benötigt wird.

Die intravenösen Darreichungsformen Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 240mg und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 480mg sind noch nicht verfügbar.

Die intravenöse Darreichungsform ist geeignet für den stationären Aufenthalt von Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder bei Schluck- und Resorptionsstörungen. Entsprechend Daten der Zulassungsinhaberin aus anderen Ländern sind die Tabletten die Hauptformulierung von PREVYMIS, welche 90-95% der Behandlungen abdecken. Entsprechend Schweizer Fachinformation sollte die PREVYMIS Infusionslösung nur bei Patienten angewendet werden, die keine orale Therapie einnehmen können. Patienten sollten auf orales PREVYMIS umgestellt werden, sobald sie in der Lage sind, orale Medikamente einzunehmen. Ein sofortiger Therapiestart nach Transplantation ist nicht zwingend notwendig, da Patienten innerhalb der ersten 28 Tage nach Transplantation auf Therapie gesetzt werden müssen. Nach einer Stammzelltransplantation ist mit einem Spitalaufenthalt von mindestens 3-4 Wochen zu rechnen. Der grosse Teil der Therapie findet jedoch im ambulanten Bereich statt.

## Beurteilung ausländischer Institute

Die EMA hat PREVMIS am 07.01.2018 zugelassen mit einem positiven Nutzen-Risiko Verhältnis in der beschriebenen Indikation. Die FDA hat PREVMIS am 11.08.2017 zugelassen und empfiehlt PREVMIS in der beschriebenen Indikation.

UpToDate führt Letemovir als Anti-CMV Medikament mit neuem Wirkprinzip auf, welches für die Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt werden kann. Es wird auf die Zulassung der FDA im November 2017 und auf die bisher wenig klinische Erfahrung aufmerksam gemacht. Das NCPE hat noch keine pharmakoökonomische Prüfung von PREVMIS veröffentlicht. Das SMC führt PREVMIS in der aufgeführten Indikation auf. Die NICE Empfehlung zu PREVMIS ist in Bearbeitung. Die Beurteilung der HAS (Avis 05.09.2018) Amélioration du service médical rendu : IV (mineur) compte tenu:

- de la **démonstration de l'efficacité de PREVMIS en prophylaxie de la réactivation du CMV par rapport au placebo** et notamment la diminution des instaurations de traitements préemptifs exposant les patients à une toxicité hématologique ou rénale importante,
- de l'**absence d'impact démontré sur la mortalité**, l'incidence de la maladie à CMV ou la survenue de réactions du greffon contre l'hôte,
- de son **profil de tolérance relativement favorable** par rapport aux traitements préemptifs et notamment son absence de toxicité hématologique,
- **du besoin médical important** en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles, la Commission considère que PREVMIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

IQWiG (09.08.2018):

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. [...]

Das IQWiG beurteilt die Angaben zur Anzahl Patientinnen und Patienten und die berechneten Kosten der Therapie als plausibel.

## Medizinischer Bedarf

Der CMV ist ein DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren, etwa 50% der erwachsenen Weltbevölkerung ist CMV-seropositiv. Die Erstinfektion erfolgt meistens im frühen Lebensstadium und der klinische Verlauf ist überwiegend harmlos. Im Falle einer Immunschwäche bzw. Immunsuppression kann es zu einer Reaktivierung des latenten Virus kommen.

Empfänger einer HSZT sind immungeschwächt und das Risiko einer Reaktivierung des CMV ist daher erhöht, was mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Eine Cytomegalie kann mehrere Endorgane (Auge, Lunge und Darm) betreffen und trägt zur hohen Mortalität bei allogenen Stammzelltransplantationen bei. Die derzeit erhältlichen Arzneimittel gegen CMV (Ganciclovir und Valganciclovir) sind in der prophylaktischen Anwendung nach einer HSZT von Swissmedic nicht zugelassen und nur beschränkt einsetzbar, da sie ein ungünstiges Sicherheitsprofil haben (Myelosuppression und Nephrotoxizität). Bislang gibt es kein zugelassenes gut verträgliches Arzneimittel, welches bei dieser sensiblen Patientengruppe zur Prophylaxe einer CMV Infektion eingesetzt werden kann.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- ohne Preisvergleich (TQV),
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):  
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Österreich,  
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:  
1 EUR = Fr. 1.16, 1 DKK = Fr. 0.1556  
Für PREVMIS 240mg 28 Tabl resultiert ein APV-Niveau von Fr. 5'319.99.

Für PREVYMIS 480mg 28 Tabl resultiert ein APV-Niveau von Fr. 10'651.60.

- bezüglich des FAP der anderen Dosierung wurde eine lineare Preisbildung berücksichtigt,
- zu einem FAP von PREVYMIS 240mg 28 Tabl Fr. 5'319.99 und PREVYMIS 480mg 28 Tabl Fr. 10'651.60.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl 240mg, 28 Stk	Fr. 5'319.99	Fr. 5'699.00
Filmtabl 480mg, 28 Stk	Fr. 10'651.60	Fr. 11'163.90

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31.12.2019**