

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letemovir (PREVYMIS®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

*Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und
-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven
Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen
Stammzelltransplantation*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen.....	18
Tabelle 3-2: Risikofaktoren für Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung.....	19
Tabelle 3-3: CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen Patientenpopulationen.....	23
Tabelle 3-4: CMV-Reaktivierungsrisiko bei Empfängern einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger.	23
Tabelle 3-5: Anzahl allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland.....	28
Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen für allo-HSCT in Deutschland.	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	30
Tabelle 3-8: Studienübersicht zur CMV-Seroprävalenz bei allo-HSCT-Empfängern und der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	33
Tabelle 3-9: Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	35
Tabelle 3-10: Patientenzahlen für allo-HSCT und CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT in Deutschland auf Grundlage der DRG-Daten.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	45
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient.....	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	56
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	57
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	58

Tabelle 3-21: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Beachten Sie, dass die Tabelle nicht vollständig ist, aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen aufführt. Beachten Sie auch die obenstehenden allgemeinen Informationen zu Wechselwirkungen.	75
Tabelle 3-22: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	86
Tabelle 3-23: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken	87
Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht des Pharmakovigilanz Entwicklungsplans nach Zulassung	88
Tabelle 3-25: Tabellarische Übersicht der zusätzlichen Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des CMV.	16
Abbildung 3-2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsenen zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).....	22
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation.....	31
Abbildung 3-4: Behandlungsdauer mit Letermovir im stationären und ambulanten Versorgungssektor.....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (acquired immune deficiency syndrome)
allo-HSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Brustkrebs Resistenz Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
C _{max}	Maximale Konzentration
CMV	Cytomegalievirus/-viren
CMVIG	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CYP	Cytochrom P450
D	Spender (donor)
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis-related group)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantationen (European Society for Blood and Marrow Transplantation)
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzym-gebundenes immunosorbent Verfahren (enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)

Abkürzung	Bedeutung
ESRD	terminale Niereninsuffizienz (end stage renal disease)
EU	Europäische Union
EURD	Festgelegte Stichtage der europäischen Union (European Union reference dates)
gB	Glykoprotein B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Deutsche Diagnosebezogene Fallgruppen (German-Diagnosis-related group)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA Verfo	Gemeinsamer Bundesausschuss Verfahrensordnung
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease)
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision)
IU	International Unit
Ig	Immunglobulin
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
MD	Mehrfachdosis (multiple-dose)
mg	Milligramm
n. a.	Nicht anwendbar
OAT	Ornithin Aminotransferase
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)

Abkürzung	Bedeutung
PET	Präemptive Therapie
PKV	Private Krankenversicherung
P-gp	P-Glykoprotein
pp	Phosphoprotein
R	Empfänger (recipient)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Einzel-dosis (single-dose)
SGB	Sozialgesetzbuch
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TDM	Therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring)
UGT	Uridin Diphosphat Glucuronyltransferase
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VTK	Viraler Terminase-Komplex
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Europäische Kommission (European Commission, EC) hat, aufgrund einer Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vom 9. November 2017, PREVYMIS[®] (Letermovir) am 08. Januar 2018 zur „Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT])“ zugelassen (1, 2).

Zudem hat die EC Letermovir gemäß der entsprechenden Empfehlung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) am 06. Juni 2012 den Status als Arzneimittel für seltene Leiden zugesprochen. Letermovir wurde unter der Nummer EU/3/12/999 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen (3, 4).

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der Prävalenz und des ‚erheblichen Nutzens‘ von Letermovir waren alle Kriterien für ein Arzneimittel für seltene Leiden erfüllt, weshalb am 08. Januar 2018 der Status als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Empfehlung des COMP durch die EC bestätigt wurde (1, 5).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Allerdings ist das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß dem 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (6, 7).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 22. Juni 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2017-B-070). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 14. August 2017 festgehalten (8).

In der Niederschrift stellt der G-BA fest, „dass die Zielpopulation des Anwendungsgebietes von Letermovir“ – also die Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation – „durch die zugelassenen Arzneimittel nicht umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten in Frage. Die Geschäftsstelle erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie eine Operationalisierung durch Placebogabe möglich ist. MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT (8).

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA:

1. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

„Zugelassen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Erkrankung sind die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression), Valaciclovir (nach Organtransplantation), Valganciclovir (bei CMV-negativen Patienten, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie). Weitere Arzneimittel im Therapiegebiet der Cytomegalie-Infektion (keine Prophylaxe) sind Cidofovir und Foscarnet.

2. *Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

„Im Anwendungsgebiet von Letermovir kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen in Betracht.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Es liegen keine Beschlüsse für das Anwendungsgebiet der CMV-Prophylaxe vor.

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass die verfügbare

Evidenz zu Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. In Leitlinien werden keine Empfehlungen für die medikamentöse CMV-Prophylaxe bei Stammzelltransplantation gegeben. Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass die Zielpopulation des Anwendungsgebiets von Letermovir durch die zugelassenen Arzneimittel nicht umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten in Frage.

Die Geschäftsstelle erläutert, dass im Rahmen einer klinischen Studie eine Operationalisierung durch Placebogabe möglich ist“ (8).

Zusammenfassend kann für die Zielpopulation von Letermovir, erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT festgestellt werden, dass es derzeit kein antivirales Arzneimittel gibt, das zugleich zugelassen ist und von nationalen und internationalen Leitlinien zur Prophylaxe empfohlen wird. Der G-BA bestimmt daher beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe als zVT zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der prophylaktischen Letermovir-Anwendung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT aus der Zulassungsstudie MK-8228-001 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (7).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (14. August 2017), den Zulassungsunterlagen von Letermovir sowie auf öffentlich zugänglichen Dokumenten, die auf den Internetseiten der genannten Behörden erhältlich sind.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.1.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "PREVYMIS - letermovir", an orphan medicinal product for human use. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation): Prevmis (Letermovir) - EMA/CHMP/737340/2017. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004536/WC500238077.pdf. [Zugriff am: 10.11.2017]
3. EUROPÄISCHE KOMMISSION. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 6.6.2012 über die Ausweisung des Arzneimittels "Letermovir" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates - K(2012)3843 endg. 2012. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120606123405/dec_123405_de.pdf. [Zugriff am: 10.11.2017]
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Letermovir for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell mediated immunity - EMA/COMP/416248/2012 Rev.1. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/07/WC500129449.pdf. [Zugriff am: 10.11.2017]
5. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product - EMA/COMP/472527/2017 - EMA/OD/090/10. 2017.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen - Stand: Zuletzt geändert durch Art. 30 G v. 27.6.2017 2017. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html. [Zugriff am: 10.11.2017]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 28. November 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf](https://www.ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf). [Zugriff am: 16.01.2018]

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-070: Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten.

Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Humane Cytomegalievirus (CMV)

Das humane Cytomegalievirus oder auch Humanes Herpesvirus vom Typ-5 ist ein doppelsträngiges Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA)-Virus aus der Familie der Herpesviren und ist der Gruppe der Beta-Herpesviren zuzuordnen (1, 2). Nach der Beschreibung einer oft tödlich verlaufenden Infektion bei Neugeborenen, der sogenannten „generalisierten zytomegalen Einschlusskrankheit“ in den 1930er Jahren konnte das CMV erstmals 1956 isoliert werden. In infizierten Zellen induziert CMV eine charakteristische Riesenzellbildung oder auch Cytomegalie. Das CMV ist mit einem Genom von ca. 230 Kilobasenpaaren (kb) das größte, bisher bekannte, humane Virus. Die ausgereiften Viruspartikel sind ca. 180 nm groß (2-5). Jedes CMV-Partikel besteht aus einer von der Wirtszellmembran abgeleiteten Virushülle, die mindestens acht virale Glykoproteine enthält. Diese Virushülle umschließt eine als Tegument bekannte Proteinschicht und das ikosaedrische Viruskapsid, welches das lineare doppelsträngige DNA-Genom enthält (siehe Abbildung 3-1).

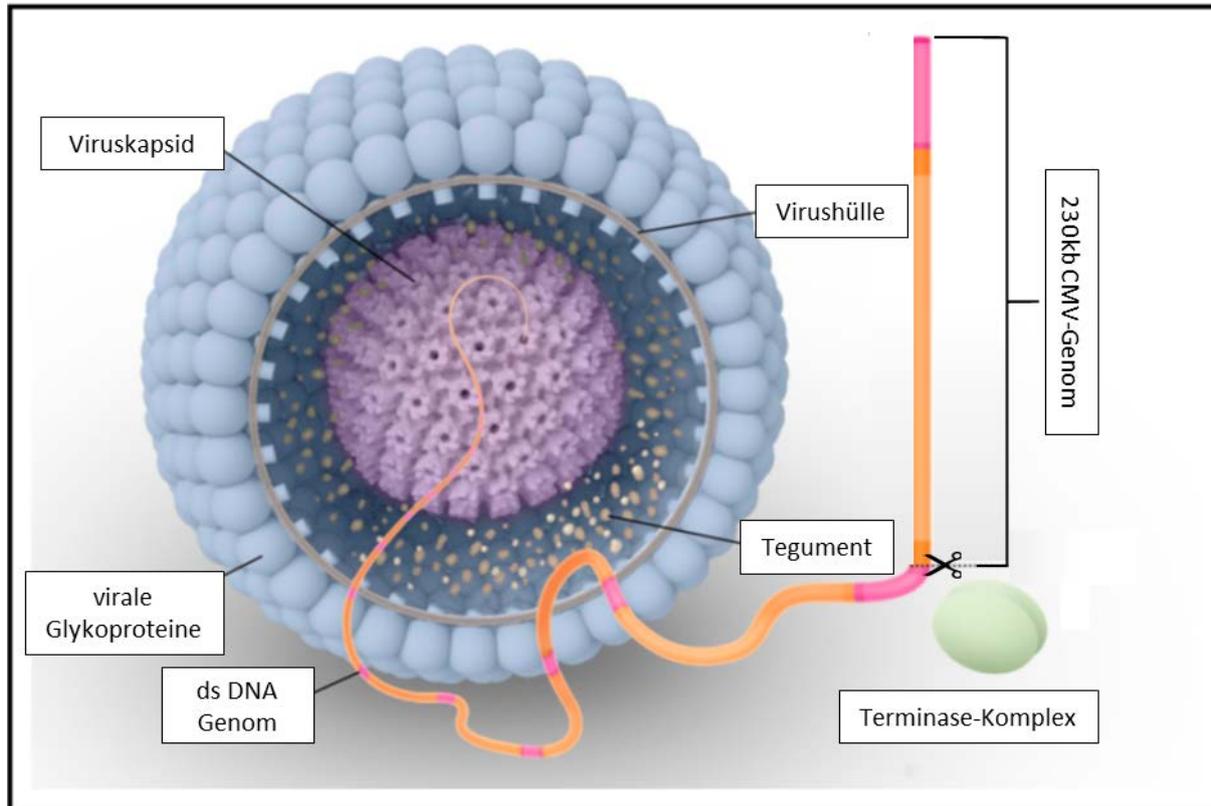


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des CMV.

Quelle: modifiziert nach (6)

CMV: Cytomegalievirus; ds: doppelsträngig; kb: Kilobasen; Die Schere symbolisiert die enzymatische Aktivität des viralen Terminase-Komplexes (siehe hierzu auch: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Letermovir)

Es gibt nur einen CMV-Serotyp, allerdings liegen verschiedene Virusisolate (sog. Virusstämme) vor, die sich genotypisch unterscheiden und gegen die unterschiedliche Antikörper gebildet werden. Die klinische Bedeutung unterschiedlicher CMV-Stämme für z. B. die Pathogenität ist bisher noch nicht geklärt. Häufig sind Patienten allerdings mit verschiedenen CMV-Genotypen infiziert (2, 7).

Die CMV-Infektion und die CMV-Erkrankung

Bei Herpesviren wird zwischen einer aktiven (lytischen) und latenten Infektion unterschieden (2, 5).

CMV-Primärinfektion

Eine aktive (lytische) Infektion zeichnet sich durch nachweisbare virale DNA bzw. Proteine in Blut oder Gewebe aus. CMV infiziert zunächst Epithelzellen der oralen bzw. genitalen Mucosa und breitet sich von dort über lytische Infektion ohne bekannte Einschränkungen auf Zelltypen und Gewebe im Körper aus (4). Die Infektion mit CMV erfolgt über direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten (Tränenflüssigkeit, Speichel, Urin, Genitalsekret, Muttermilch und Blut). Übertragungswege sind somit z. B. Stillen, Küssen, Sexualkontakt sowie Blutprodukte und Organtransplantationen (2). Zudem kann eine kongenitale CMV-Infektion *in utero* erfolgen. Die Inkubationszeit nach einer Primärinfektion liegt bei ca. vier

bis sechs Wochen. Diese verläuft bei immunkompetenten Patienten ohne, oder nur mit sehr unspezifischen, Grippe-ähnlichen Symptomen (2). Nach der CMV-Primärinfektion können spezifische CMV-Antikörper nachgewiesen werden. Die Patienten werden dann als CMV-seropositiv bezeichnet. Alle CMV-seropositiven Patienten sind prinzipiell während einer aktiven Infektion also einer Primärinfektion oder einer CMV-Reaktivierung ansteckend.

Latente CMV-Infektion, CMV-Reaktivierung und CMV-Erkrankung

Während der latenten Infektion, sind weder virale DNA noch virale Proteine nachweisbar. CMV zirkuliert in Zellen des hämatopoetischen Systems (v. a. Monozyten, Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und anderen Zelltypen der myeloiden Zelllinie), und manipuliert mit einer Vielzahl an immunmodulatorischen Proteinen das Immunsystem des Wirts. Diese immunevasive Strategie ermöglicht es dem CMV-Virus eine lebenslange, latente Infektion zu etablieren, welche durch einen „klinischen Ruhezustand“ gekennzeichnet ist (1, 3, 4, 8-10). Es wird prinzipiell zwischen einer CMV-Reaktivierung – also dem Übergang einer latenten CMV-Infektion in eine aktive CMV-Infektion – und der CMV-Erkrankung unterschieden. Es treten immer wieder Phasen der CMV-Reaktivierung auf, welche bei gesunden Personen vor dem Auftreten klinischer Symptome durch das Immunsystem kontrolliert und unterdrückt werden. Bei geschwächtem Immunsystem, z. B. in Folge einer iatrogenen Immunsuppression zur allogenen Stammzell- oder Organtransplantation, einer Entzündungsreaktion, einer Infektion, aber auch durch Stress, kann eine unkontrollierte CMV-Reaktivierung erfolgen. Diese kann ultimativ zur CMV-Erkrankung führen, welche sich durch eine Manifestation in einem oder mehreren Organen auszeichnet (CMV-Endorgan-Erkrankung) und einen sehr ernsthaften, auch tödlichen Verlauf nehmen kann (1-3). Die Bezeichnung CMV-Erkrankung bezieht sich sowohl auf die beschriebene CMV-Endorgan-Erkrankung als auch auf das CMV-Syndrom (11). Als CMV-Syndrom wird eine nachgewiesene CMV-Infektion mit anhaltendem Fieber (länger als 2 Tage), generellem Unwohlsein, Leukopenie und Thrombozytopenie sowie erhöhten Aminotransferasewerten bezeichnet (3, 12). Die Manifestation der CMV-Erkrankung und die jeweils betroffenen Organe unterscheiden sich nach Art der Patientenpopulation, wie in Tabelle 3-1 berichtet.

Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen

Patientenpopulation	Klinische Symptome
Gesunde Individuen	In der Regel asymptomatisch; selten Mononukleose mit Fieber, Muskelschmerzen, Erkrankung endogener und/oder exogener Drüsen, Vergrößerung der Milz (Symptomatik ähnlich einem Pfeifferschen Drüsenfieber)
Fötus/Neugeborene mit kongenitaler Infektion	Gelbsucht, Vergrößerung der Leber und der Milz, Petechien, Mikrozephalie, Hypotonie, Krampfanfälle, Lethargie
Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation	Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, in seltenen Fällen Retinitis, Encephalitis, Hepatitis
Empfänger von soliden Organtransplantaten	Fiebrige Erkrankung mit Leukopenie und generellem Unwohlsein (CMV-Syndrom), Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Hepatitis, Retinitis, andere gewebs-invasive Erkrankungen (Nephritis, Zystitis, Myokarditis, Pancreatitis)
HIV/AIDS-Patienten	Retinitis, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Lungenentzündung, Hepatitis
Quelle: nach (1) AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom; CMV: Cytomegalievirus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus	

CMV-Erkrankung bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Eine CMV-Erkrankung zählt bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) zu den größten Risiken für schwerwiegende Komplikationen nach der Transplantation und ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden (13).

In Tabelle 3-2 werden Risikofaktoren für Patientengruppen mit hohem und sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung berichtet.

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung

Patientenpopulation	Risikofaktor
1.) Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung	CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT
2.) Patienten mit sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung	<p>CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT und zusätzlich mindestens einem der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Humanes Leukozyten-Antigen (HLA), das in Verbindung mit dem Spender (Bruder bzw. Schwester) gebracht wird, mit wenigstens einer Nichtübereinstimmung auf einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR - Nichtverwandter Spender mit wenigstens einer Nichtübereinstimmung auf einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1 - Haploider Spender - Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle - Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats - GvHD Grad ≥ 2 welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosierung eines anderen Kortikosteroids).
<p>Quelle: (14-16)</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HLA: Humanes Leukozytenantigen</p>	

Einer dieser Risikofaktoren ist die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (graft-versus-host disease, GvHD). Die akute GvHD ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allo-HSCTs auftritt, wenn T-Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und schädigen (17). Dabei kommt es insbesondere zur Schädigung von Darm, Haut und Leber. Bei 30–60 % der allo-HSCT-Patienten kommt es zu einer solchen GvHD, die zu 15–30 % der Todesfälle beiträgt. Die in Deutschland am häufigsten genutzte Standardprophylaxe gegen eine GvHD ist der Einsatz eines Calcineurin-Inhibitors wie Cyclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil, wobei die beste Evidenz für die GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und Methotrexat vorliegt (17). Cyclosporin gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva und erhöht auch dadurch das Risiko einer CMV-Reaktivierung. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. 75,8 % der deutschen Patienten eine Cyclosporin-Gabe (18).

Die Entwicklung einer CMV-Pneumonie gilt als die schwerwiegendste Manifestation der CMV-Erkrankung bei allo-HSCT-Patienten, mit einer Mortalitätsrate von über 50 %. Eine durch die CMV-Erkrankung bedingte Gastroenteritis ist allerdings die häufigste Komplikation nach allo-HSCT. In 60-70 % aller CMV-Erkrankungen nach allo-HSCT wird eine Manifestation im Magen-Darm-Trakt festgestellt. Dies ist hauptsächlich auf eine schwierigere CMV-Diagnostik in diesen Fällen zurückzuführen. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Diagnostik (siehe auch CMV-Diagnostik) bildet zwar die CMV-Viruslast im Blut ab, diese entspricht aber nicht der CMV-Replikation an der gastrointestinalen Mukosa. Deswegen wird bei nur ca. 50 % aller allo-HSCT-Patienten mit gastrointestinaler CMV-Erkrankung eine notwendige präemptive Therapie (siehe Abschnitt 3.2.2) initiiert, woraufhin es häufiger zum Vollbild der CMV-Erkrankung bei den unbehandelten Patienten kommt.

Bei der Manifestation der CMV-Erkrankung in anderen Organen ist dagegen der CMV-DNA Nachweis verlässlicher, die Einleitung einer präemptiven Therapie erfolgt somit frühzeitig und verhindert deswegen eine CMV-Erkrankung mit klinischer Symptomatik (19-21). In seltenen Fällen kann nach einer allo-HSCT auch eine CMV-bedingte Retinitis, Hepatitis oder Encephalitis beobachtet werden. Aufgrund der antiviralen präemptiven Therapie ist die Entstehung der sogenannten frühen CMV-Erkrankung (Manifestation innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation) heute wesentlich seltener als früher. Die Rate fiel von ca. 25–30 % in den achtziger Jahren auf heute ca. 5 % (3, 20). Trotz der wesentlich verbesserten Therapiesituation tritt noch immer bei ca. 70 % aller Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung (siehe Tabelle 3-2) die frühe CMV-Reaktivierung auf (22).

Eine CMV-Reaktivierung kann auch zu sogenannten indirekten Effekten der CMV-Infektion führen. Diese indirekten Effekte verursachen bedeutende Komplikationen nach einer allo-HSCT. Hierzu zählen akute und chronische GvHD, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen, eine erhöhte, transplantationsbedingte Mortalität und ein insgesamt niedrigeres Gesamtüberleben (20). Der direkte kausale Zusammenhang zwischen niedrigerem Gesamtüberleben und der CMV-Viruslast konnte kürzlich von Green *et al.* nachgewiesen werden (23). In dieser großen Registerstudie an fast

1.000 Patienten nach allo-HSCT konnte gezeigt werden, dass eine CMV-Virämie mit einer erhöhten Sterblichkeit nach der Transplantation assoziiert ist und zwar unabhängig vom Einsatz einer präemptiven Therapie. Somit ist generell eine CMV-Reaktivierung bei allo-HSCT-Empfängern als schwerwiegende Komplikation anzusehen. Dabei kann eine präemptive Therapie zwar das Risiko für eine CMV-Erkrankung reduzieren aber keinen Einfluss auf die durch die Virämie bedingte erhöhte Sterblichkeit nehmen.

Eine strikte Überwachung der CMV-Replikation wird bis mindestens Tag 100 nach allo-HSCT empfohlen (13). Die Neubildung des Immunsystems verläuft in mehreren Phasen. Nach etwa 100 Tagen ist mit dem Auftreten von T-Zellen, und somit mit einem robusteren Immunsystem zu rechnen (24). Heutzutage sind jedoch späte Manifestationen der CMV-Erkrankung (nach über 100 Tagen nach Transplantation) ebenfalls von großer Bedeutung. Dies betrifft vornehmlich Patienten welche schon zuvor eine CMV-Reaktivierung erfahren haben, und eine hohe CMV-Viruslast aufweisen, sowie Patienten die keine oder nur eine sehr geringe CMV-spezifische T-Zell-Immunität entwickelt haben bzw. die unter einer GvHD leiden. Diese Patienten besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko eine späte Manifestation der CMV-Erkrankung zu entwickeln (25). Daher wird eine Überwachung der CMV-Replikation für mehr als 100 Tage nach Stammzelltransplantation empfohlen (13).

CMV-Diagnostik

Der Nachweis einer latenten oder aktiven CMV-Infektion erfordert unterschiedliche diagnostische Herangehensweisen. Bei der latenten Infektion kann das virale Genom nicht nachgewiesen werden, hier ist eine Detektion von spezifischen Anti-CMV-Immunglobulin (Ig) G- und -IgM-Antikörpern durch Immunoassays (hauptsächlich enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA) notwendig. Die Abgrenzung einer Primärinfektion von einer Reaktivierung ist nicht immer eindeutig möglich. Eine Primärinfektion liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor, wenn Anti-CMV-IgG- und Anti-CMV-IgM-Antikörper mit niedriger Avidität und niedrigem Antikörpertiter detektiert werden sowie kein Nachweis von spezifischen CMV-Antikörpern gegen sogenannte späte virale Proteine (Glykoprotein B; gB) erfolgt. Idealerweise liegt auch ein seronegatives Testergebnis innerhalb der letzten zwei Wochen vor. Hintergrund hierzu ist, dass nach der Primärinfektion zunächst wenig Anti-CMV-IgG- und -IgM-Antikörper mit geringer Bindungsstärke gebildet werden, und die spezifischen CMV-Antikörper gegen gB in der Regel erst nach ca. 100 Tagen nachweisbar werden. Hier bestehen aber große Unsicherheiten, da bei ca. 20 % aller Patienten nie Anti-CMV-gB-Antikörper nachweisbar sind (2, 19).

Der Nachweis viraler DNA mittels PCR kann nur während einer aktiven Infektion erfolgen. Mit dieser Methode kann auch die Viruslast ermittelt werden (2, 19). Des Weiteren kann auch ein Nachweis des CMV-Phosphoproteins (pp)65 erfolgen, diese Methode wird allerdings zunehmend von der PCR-Methode ersetzt. Die Diagnostik mittels PCR zum Nachweis von DNA oder ein Proteinnachweis wird momentan routinemäßig durchgeführt, und dient als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer präemptiven Therapie mit Virostatika. Ein Schwachpunkt dieser Diagnostik ist, dass es bisher keine einheitlich definierten Standards bzw. Schwellenwerte gibt, nach denen eine Entscheidung für eine präemptive Therapie

getroffen wird. Meist wird nach vom jeweiligen Zentrum definierten Werten entschieden (12, 20).

Epidemiologie der CMV-Infektion

Daten zur Epidemiologie der CMV-Infektion zeigen ein weltweit ubiquitär verbreitetes Virus. Die CMV-Seroprävalenz ist aber starken, regionalen Schwankungen unterworfen. So ist die höchste CMV-Seroprävalenz in Südamerika, Afrika und Asien mit 80-100 % zu verzeichnen, die niedrigste in den westlichen Industrienationen Nordamerikas, Europas und Australiens mit ca. 40-60 % (siehe Abbildung 3-2) (26).

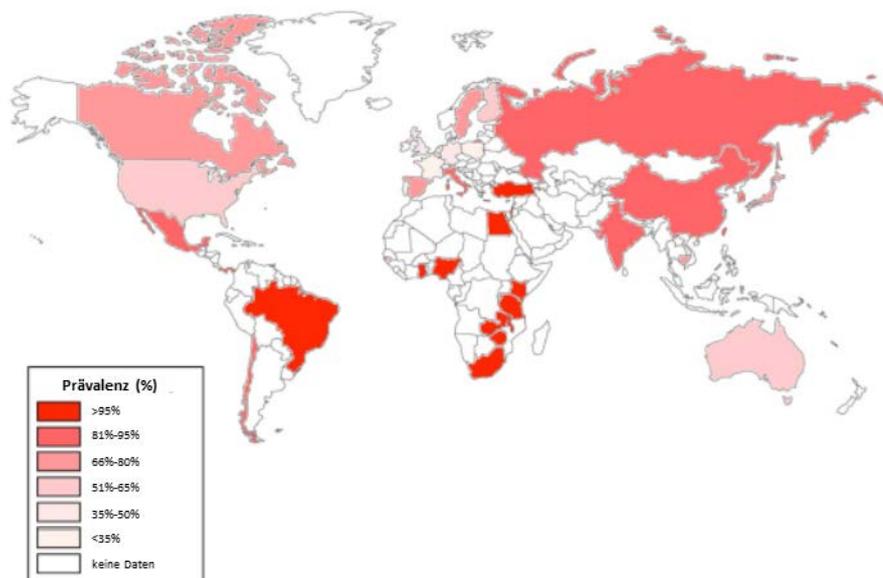


Abbildung 3-2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsenen zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).

Quelle: modifiziert nach (27)

Eine CMV-Infektion ist, zumindest numerisch, häufiger bei Frauen, obwohl hier die Unterschiede zu Männern oft nicht statistisch signifikant sind (28). Ein stetiger Anstieg der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter ist weltweit zu beobachten. Außerdem ergibt sich ein Unterschied in der CMV-Seroprävalenz aufgrund des sozio-ökonomischen Status, wobei ärmere Bevölkerungsschichten generell eine höhere CMV-Seroprävalenz aufweisen. Gründe hierfür könnten beengte Wohnverhältnisse sowie vermehrter Kontakt zu Kleinkindern (unter 3 Jahren) sein. Zudem sind Nicht-Weiße bis zu 30 % stärker von einer CMV-Infektion betroffen als Weiße (26). Es gibt zwar in all diesen Subgruppen eine unterschiedlich hohe CMV-Seroprävalenz, es bestehen also Unterschiede in der Exposition zu CMV, allerdings sind keine Studien bekannt, die einen Unterschied im Verlauf der CMV-Infektion oder der späteren CMV-Erkrankung beschreiben.

In Deutschland sind keine repräsentativen Untersuchungen der gesunden Allgemeinbevölkerung bekannt, allerdings zeigten Untersuchungen bei Blutspendern(innen)

in Gießen und Hamburg sowie Daten aus der CMV-Routinediagnostik in Frankfurt eine Seroprävalenz von ca. 40-60 % (Tabelle 3-8) (28-30).

Risikogruppen für eine CMV-Reaktivierung

CMV gilt als „Sensor“ für pathologische Veränderungen im Immunsystem des Wirts und wird bei kleinsten Verschiebungen aus der Latenz reaktiviert, weshalb vornehmlich immunsupprimierte Patienten von einer CMV-Reaktivierung und CMV-Erkrankung betroffen sind (3). In Tabelle 3-3 sind verschiedene, immunsupprimierte Patientengruppen mit erhöhtem CMV-Reaktivierungsrisiko dargestellt. In Tabelle 3-4 wird zudem noch das CMV-Reaktivierungsrisiko bei Empfängern einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender (donor, D) und Empfänger (recipient, R) berichtet.

Tabelle 3-3: CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen Patientenpopulationen

Patientenpopulation	CMV-Reaktivierungsrisiko
allo-HSCT	50-90 %
Solide Organtransplantation	30-75 %
AIDS	20-26 %
Patienten in Intensivpflege	15-20 %
Quelle: (31-35)	
AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom ; allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus	

Tabelle 3-4: CMV-Reaktivierungsrisiko bei Empfängern einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger.

CMV-Serostatus von Spender (D) und Empfänger (R)	CMV-Reaktivierungsrisiko
D-/R-	0 %
D+/R-	19 %
D-/R+	67 %
D+/R+	73 %
Quelle: (22)	
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender; R: Empfänger	

Zielpopulation:

Letermovir 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]).

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit CMV-seropositiven Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die ein hohes und sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben (siehe Tabelle 3-2). Letermovir wird bei diesen Patienten zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieoptionen

Die latente CMV-Infektion ist in Deutschland und weltweit sehr weit verbreitet. CMV-seropositive Patienten scheiden immer wieder CMV-Partikel aus und sorgen so, oft unbewusst, für eine weitere Verbreitung des Virus. Zurzeit ist kein zugelassener Impfstoff gegen die CMV-Infektion in Deutschland verfügbar. Zum Schutz vor einer Primärinfektion (insbesondere wichtig für CMV-seronegative Schwangere) stehen daher vornehmlich präventive Hygienemaßnahmen zur Verfügung. Der Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit führt zu den vorhandenen Therapieoptionen in Deutschland folgendes aus:

„Generell wird zwischen der Prävention einer HCMV-Infektion bzw. -Erkrankung und der Behandlung unterschieden. Die Prävention umfasst prophylaktische und die Virusreplikation supprimierende Maßnahmen. Während prophylaktische Maßnahmen bei Patienten begonnen werden, bei denen Virus und Erkrankung nicht nachweisbar sind, beziehen sich definitionsgemäß suppressive Maßnahmen (auch “pre-emptive treatment“ bezeichnet) auf Patienten, bei denen eine HCMV- Infektion mit Virusreplikation nicht jedoch eine manifeste Erkrankung nachweisbar ist.“(5)

Nachfolgend werden diese Behandlungsoptionen näher erläutert.

Die präemptive Therapie

Als Therapiestandard bei immunsupprimierten bzw. immungeschwächten Patientengruppen (z. B. allo-HCST) wird von der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO, eine Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; DGHO) sowie internationalen Leitlinien eine präemptive Therapie empfohlen (36-38). Ganciclovir ist das einzige Arzneimittel, dessen Zulassung die präemptive Therapie nach allogener Stammzelltransplantation abdeckt, allerdings weist Ganciclovir erhebliche Nebenwirkungen u. a. eine starke Myelotoxizität auf

(39). Besonders diese Myelotoxizität ist bei allo-HSCT-Empfängern problematisch, da hierdurch der Aufbau des Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation verlangsamt wird (20, 40). Die präemptive Therapie wird nach dem Überschreiten eines Schwellenwerts an viraler DNA bzw. viraler Proteine im Blut initiiert. Daher ist deren engmaschige Überwachung (in der Regel einmal wöchentlich) unerlässlich. Eine begonnene präemptive Therapie wird für mindestens 14 Tage, oder bis keine CMV-DNA bzw. kein CMV-Protein mehr nachweisbar ist, fortgeführt. Die Dauer der Therapie richtet sich dabei nach dem Risiko des Patienten für eine CMV-Erkrankung und sollte sich zudem nach den Empfehlungen lokaler Behandlungsleitlinien richten (39). Eine länger andauernde Behandlung einer CMV-Reaktivierung mit z. B. Ganciclovir birgt das Risiko für eine Arzneimittelresistenz und dem damit einhergehenden Fortschreiten der Erkrankung. Ein Wechsel des Wirkstoffs ist in solchen Fällen unumgänglich (6).

Aufgrund der präemptiven Therapie liegt die Inzidenz für die CMV-Erkrankung heute unter 5 %, die Sterblichkeit aufgrund einer CMV-Erkrankung bei unter 2 %. Dennoch stellt der CMV-Serostatus des Empfängers einer allo-HSCT ein bedeutendes Risiko für Komplikationen nach einer allo-HSCT dar, da ein direkter Zusammenhang zwischen CMV-Reaktivierung und daraus resultierender CMV-Viruslast und einer erhöhten Gesamtmortalität nachgewiesen werden konnte. Die Daten einer großen Registerstudie belegen, dass sich eine CMV-Reaktivierung, welche von der präemptiven Therapie nicht verhindert werden kann, negativ auf das Gesamtüberleben von allo-HSCT-Empfängern auswirkt (23). Eine wirksame Prophylaxe könnte diese negativen Effekte der latenten CMV-Infektion und -Reaktivierung reduzieren und die Prognose für CMV-seropositive allo-HSCT-Empfänger deutlich verbessern.

Die CMV-Prophylaxe

Eine Prophylaxe ohne nachgewiesene, aktive CMV-Infektion wird in den Leitlinien diverser europäischer Länder, einschließlich Deutschland, Frankreich und Großbritannien bisher nicht als Behandlungsstandard empfohlen. Dies beruht auf der schlechten Verträglichkeit aller derzeit verfügbaren Therapieoptionen und der zugleich mangelnden Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber der präemptiven Therapie. Trotzdem sind einige Wirkstoffe in Deutschland zur CMV-Prophylaxe zugelassen die bis auf Ganciclovir und CMV-spezifische Immunglobuline jedoch nicht bei HSCT indiziert sind (36-38, 41).

Ganciclovir ist zur CMV-Prophylaxe in Deutschland grundsätzlich zugelassen. In mehreren Studien in den 1990er Jahren wurde jedoch gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Ganciclovir zwar eine CMV-Infektion und CMV-Erkrankung wirksam unterbindet, gegenüber der präemptiven Therapie aber auch erhebliche Nebenwirkungen aufweist und insbesondere schwerwiegende Neutropenien induziert. Eine prophylaktische Ganciclovir-Gabe kann somit insgesamt keine Vorteile beim Gesamtüberleben bieten (13, 42-44). Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde die präemptive Therapie anstelle einer prophylaktischen Maßnahme als Standardtherapie nach allo-HSCT etabliert. Ein medizinisch sinnvoller Einsatz von Ganciclovir als Prophylaxe ist nicht angezeigt. Die Leitlinie der

AGIHO/DGHO als aktuellste vorhandene Leitlinie warnt explizit vor der Myelotoxizität von Ganciclovir (38).

Eine derzeit zugelassene Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung bei Transplantatempfängern besteht in der Gabe von Cytomegalievirus-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG). Ein Nutzen ist allerdings nicht belegt, weshalb von den Leitlinien die Gabe von CMVIG nicht empfohlen wird (38, 41, 45, 46).

Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für eine CMV-Reaktivierung/CMV-Erkrankung und therapeutischer Bedarf

Wie schon zuvor beschrieben sind immunsupprimierte Patienten generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt, allo-HSCT-Empfänger sind dabei wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet (47). Für diese Patienten besteht insbesondere aufgrund der stark erhöhten Gesamtmortalität bei hoher CMV-Viruslast nach einer CMV-Reaktivierung (23) ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine gut verträgliche und gut wirksame Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und Erkrankung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Letermovir

Mit Letermovir steht ein neuer Wirkstoff für den Einsatz zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT zur Verfügung. Die in Modul 4A dieses Dossiers dargestellten Daten belegen, dass die Prophylaxe mit Letermovir eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption darstellt. Letermovir inhibiert den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die virale DNA-Replikation erforderlich ist und hierbei multiple CMV-Genome an spezifischen Stellen trennt (siehe hierzu auch Abbildung 3-1). Der VTK besitzt ausschließlich virale Funktionen, Proteine mit einer ähnlichen Funktion gibt es beim Menschen nicht. Deswegen besteht ein sehr geringes Risiko für Toxizitäten aufgrund der unerwünschten Hemmung von entsprechenden zellulären Funktionen beim Menschen (48). In Phase-II- und Phase-III-Studien wurde die gute Verträglichkeit von Letermovir bestätigt (49, 50). Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitgehend dem von Placebo. Besonders wichtig erscheint hierbei auch das Fehlen der Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter allo-HSCT-Empfänger bisher erschwerte. Bei gleichzeitig sehr guter Wirksamkeit kann Letermovir die Erwartungen an eine neue Therapieoption sehr gut erfüllen (48, 50). Dies könnte, laut AGIHO/DGHO Leitlinie, zu einem Paradigmenwechsel führen, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (38). Diese Einschätzung wird auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) geteilt. In der Konsultationsfassung der neuen Leitlinie der ECIL vom 23. September 2017 wird eine Letermovir Prophylaxe vorläufig mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen (51). Die besondere Bedeutung der Letermovir Prophylaxe für allo-HSCT-Patienten wurde zuletzt auch vom COMP in seiner Bestätigung des Orphan Status ausdrücklich hervorgehoben. Die Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung oder Erkrankung benötigen, stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar (52).

Fazit

Wie in Modul 4A ausführlich anhand klinischer Daten belegt, reduziert Letermovir die CMV-Reaktivierung in der Zielpopulation der allo-HSCT-Patienten, die alle ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung besitzen, deutlich ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen.

Insgesamt kann Letermovir damit einen lange bestehenden hohen, ungedeckten therapeutischen Bedarf mittels eines neuen Wirkmechanismus und einer sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Letermovir 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]).

Für eine Letermovir-Prophylaxe kommen daher nur Patienten in Frage, die eine allo-HSCT in Deutschland erhalten. Zur Ableitung der Zielpopulation, wird im Folgenden auf eine Analyse der allo-HSCTs, die sich anhand von Krankenhausabrechnungen mittels diagnosebezogener Fallgruppen (DRG) ermitteln lassen, zurückgegriffen. Im DRG-System werden nur Patienten in der deutschen GKV und privaten Krankenversicherung (PKV) betrachtet, jedoch keine Selbstzahler. Hierdurch wird eine exaktere Beschreibung der Zielpopulation gewährleistet. Die Bestimmung der durchschnittlichen Veränderung der durchgeführten allo-HSCTs in Deutschland über das letzte Jahrzehnt ist mittels der DRG-Daten allerdings nicht möglich. Dies ist nur auf Grundlage der Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) möglich. Im folgenden Abschnitt wird daher die Anzahl aller allo-HSCT Patienten seit 2006 in Deutschland auf Grundlage des DRST berichtet und die resultierende durchschnittliche Veränderung bestimmt.

Anzahl an allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland

Im Jahresbericht 2016 des DRST wurden insgesamt 3.127 allo-HSCTs im Jahr 2016 erfasst (53). Die Anzahl der Ersttransplantationen in 2016 beläuft sich auf 2.898. In dem Bericht sind detaillierte Analysen nur für die Ersttransplantationen verfügbar. Dies hat keinen Einfluss auf

die Anwendung von Letermovir. Die Anzahl aller in Deutschland durchgeführten allo-HSCTs seit 2006 sowie die Anzahl der Ersttransplantationen kann Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Anzahl an allo-HSCTs	2.198	2.323	2.474	2.568	2.843	3.098	3.147	3.141	3.220	3.348	3.127
Anzahl an allo-HSCTs (Ersttransplantation)	2.020	2.118	2.306	2.377	2.615	2.848	2.866	2.892	2.966	3.052	2.898
Quelle: (53) allo-HSCT: allogene hämatopoetischen Stammzelltransplantation											

Über 90 % aller durchgeführten allo-HSCTs in Deutschland dienen der kurativen Behandlung von Leukämien und lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen). Nicht maligne Erkrankungen (z. B. Sichelzellanämie, Immundefekte) machen mehr als 5 % aller allo-HSCTs aus, die verbleibenden Behandlungen verteilen sich auf solide Tumore und andere Erkrankungen (53). Beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) können für verschiedene Krebsdiagnosen Datenbankabfragen zu Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 1995–2013 durchgeführt werden. Für die verschiedenen Formen der Leukämie (ICD-10-Kodierung C91-C95) ist eine Geschlechterverteilung von rund 60 % Männern und 40 % Frauen zu verzeichnen. Auch die lymphoproliferativen Erkrankungen (Hodgkin-Lymphom (ICD-10 Codierung C81), Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88) und Plasmozytom [C90]) treten bei Männern häufiger auf (Verteilung etwa 55 % Männer und 45 % Frauen). Aus diesen Zahlen ergibt sich somit eine etwas höhere Anzahl an Männern, die potenziell für eine allo-HSCT in Frage kommen, allerdings fehlen zur Verteilung der Geschlechter bei der allo-HSCT konkrete epidemiologische Zahlen (54). Klinische Studien, die in Ermangelung solcher Zahlen beispielhaft zur Beschreibung des deutschen Versorgungsalltags dienen sollen, bilden die Verteilung der Geschlechter von ca. 60 % Männern und ca. 40 % Frauen ab (55, 56).

Die erwähnten Neoplasien sind im Alter weitaus häufiger als bei jungen Menschen, mehr als 75 % aller Fälle entfallen auf Patienten, die 55 Jahre und älter sind (54). Wie schon bei der Verteilung der Geschlechter fehlen auch zum Alter konkrete Zahlen für die Population der allo-HSCT-Empfänger in Deutschland. Der G-BA hatte 2012 festgestellt, dass bei Patienten über 55-65 Jahren eine Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist. In Studien wurde allerdings darauf verwiesen, dass das biologische Alter nicht per se entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung ist, sondern vielmehr der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten (57, 58). Das Hamburger Sozialgericht hatte diesbezüglich einer 72-jährigen Leukämie-Patientin recht gegeben und sich in seinem Urteil ausdrücklich darauf berufen, dass nicht das chronologische Alter sondern die allgemeine Gesundheit bzw. Komorbiditäten des Patienten die Grundlage für die Therapieentscheidung sein müssen (59). Daten aus den USA zeigen eine deutliche Steigerung der allo-HSCTs bei über 60-Jährigen und auch bei über 70-Jährigen Patienten. Etwa ein Drittel aller allo-HSCTs wurde demnach an über 60-Jährigen

durchgeführt (60). Es gibt keine Hinweise darauf, dass dieser Trend nicht auf Deutschland übertragbar ist. Eine deutliche Zunahme älterer allo-HSCT-Empfänger in Deutschland ist somit sehr wahrscheinlich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) berichtet für 2014, dass in Europa mehr als 40.000 HSCTs durchgeführt wurden. Erst 2010 war die Schwelle von 30.000 HSCTs in Europa überschritten worden (61). Die Anzahl der HSCTs ist somit einem stetigen, relativ zügigen Anstieg unterworfen. Die Zahlen des DRST zeigen ein ähnliches Bild für Deutschland. In 2005 wurden das erste Mal mehr als 2.000 allo-HSCTs in Deutschland durchgeführt, in 2011 waren es bereits mehr als 3.000. Für das Jahr 2016 wurde erstmals ein leichter Rückgang der allo-HSCTs um ca. 6 % verzeichnet. Mögliche Ursachen hierfür könnten innovative, neue Therapieoptionen sein, eine Trendwende sehen die Experten allerdings noch nicht. (53). Aus diesen Zahlen zu allen allo-HSCTs in Deutschland von 2006-2016 (siehe auch Tabelle 3-5) kann eine durchschnittliche Veränderung von jährlich plus 3,6 % errechnet werden. Die errechneten Anzahlen an allo-HSCT insgesamt in den kommenden Jahren und die daraus resultierenden Patientenzahlen können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen für allo-HSCT in Deutschland.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl an allo-HSCT	3.240	3.356	3.477	3.602	3.732	3.866	4.005
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation Quellen: (53)							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Letemovir (PREVYMIS [®])	1.160-2.074 ^b	1.003-1.794 ^b
<p>a: Quelle: (62)</p> <p>b: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind dem folgenden Text und Tabelle 3-10 zu entnehmen. Die hier berichteten Zahlen repräsentieren eine Schätzung für das Jahr 2018.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer HSCT</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Berechnung der Zielpopulation auf Grundlage einer Analyse des DRG-Systems

Zur Berechnung der Zielpopulation sollen Zahlen aus dem DRG-System verwendet werden. Im Gegensatz zu den Zahlen des DRST-Jahresberichts, welcher die Gesamtheit aller in Deutschland durchgeführten und im DRST erfassten allo-HSCTs beinhaltet, sind im DRG-System nur solche Patienten enthalten, die im Rahmen der deutschen GKV und PKV abgerechnet werden. Die DRG-Analyse ergab ca. 10 % (oder etwa 300 Patienten) weniger allo-HSCT-Patienten im Vergleich zum DRST-Jahresbericht (53, 62). Die Differenz entsteht

möglicherweise durch ausländische Selbstzahler. Eine Analyse des DRG-Systems ermöglicht somit eine exaktere Ableitung der Zielpopulation.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog zu Abbildung 3-3. Ausgehend von der Anzahl aller Patienten bzw. aller erwachsenen Patienten die eine allo-HSCT erhalten, werden für die folgenden Schritte die jeweils anteiligen Patientenzahlen ermittelt, und diese dann auf die Anzahl der Patienten vom vorherigen Schritt bezogen.

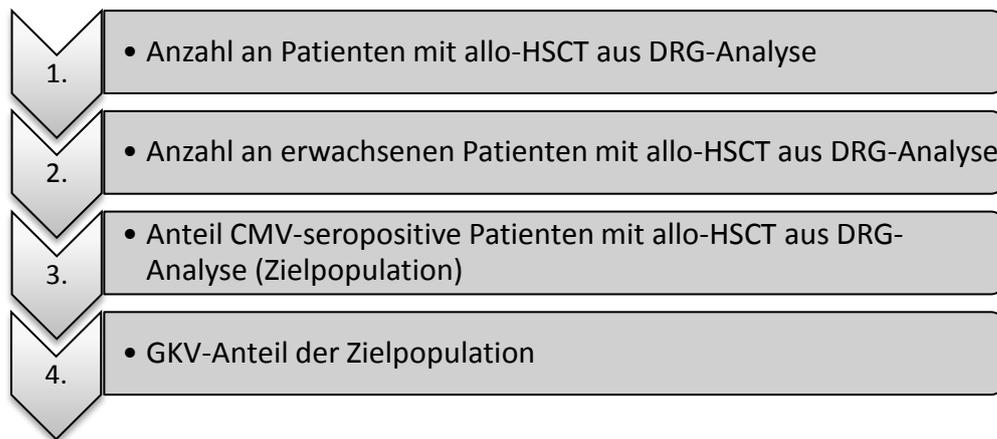


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

1. Anteil Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse

Die DRG-Fallzahldaten wurden auf Basis der Datenlieferung gem. § 21 KHEntgG 2015/2016 mit Hilfe des G-DRG-Browser 2015_2016 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ermittelt. Es handelt sich dabei um die Krankenhausfälle des Jahres 2015, dargestellt in der DRG-Systematik des Jahres 2016. Zur Identifikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen wurde die OPS-Version 2016 des DIMDI herangezogen (63). Die OPS-Codes 5-411 und 8-805 repräsentieren eine allo-HSCT und wurden gemäß G-DRG-Browser bei folgenden DRGs angegeben: A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A04F, A18Z, A36A. Anhand des G-DRG-Browsers wurde für jede DRG die Anzahl der Fälle bestimmt, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde. Aufschlüsselungen nach Prozeduren oder Alter werden in den DRG-Daten nur für die Normallieger (Patienten, deren Aufenthaltsdauer mindestens bei der unteren Grenzverweildauer und maximal bei der oberen Grenzverweildauer liegt) ausgewiesen; diese müssen also auf die gesamte Fallanzahl der DRG (Normal-, Kurz- und Langlieger) hochgerechnet werden. Mangels weitergehender Informationen wurde angenommen, dass die Verteilung bei den Kurz- und Langliegern der Verteilung bei den Normalliegern entspricht; die ermittelten Daten wurden also durch den Anteil der Normallieger an allen Fällen der jeweiligen DRG geteilt.

Aus dieser Analyse des DRG-Systems durch MSD ergeben sich insgesamt 3.065 Patienten die im Jahr 2015 eine allo-HSCT in Deutschland erhielten (62).

Alle zukünftigen Patientenzahlen wurden auf dieser Grundlage mittels der zuvor aus dem DRST abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung (+3,6 %/Jahr) berechnet. Für das Jahr 2018 beträgt die Schätzung daher 3.408 allo-HSCT-Patienten in Deutschland.

2. Anteil erwachsene Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse

Aufgrund der Zulassung von Letemovir für erwachsene Patienten wurde deren Anteil in den jeweiligen DRGs bestimmt. Es wurde eine Gleichverteilung zwischen Normalliegern und der gesamten DRG (Normal-, Kurz- und Langlieger) angenommen. Der Anteil der erwachsenen Patienten mit relevanten OPS-Codes innerhalb einer DRG kann nicht direkt ermittelt werden. Es kann nur ein Bereich angegeben werden, der der kleinsten bzw. größten möglichen Anzahl erwachsener Patienten entspricht. Zur Ermittlung der Untergrenze wurde die ermittelte Anzahl an Kindern und Jugendlichen in der DRG von der Anzahl an Patienten mit relevanten OPS-Codes in der DRG abgezogen. Zur Berechnung der Obergrenze wurde die Anzahl an erwachsenen Patienten innerhalb einer DRG bestimmt. War diese Anzahl jedoch größer als die Anzahl an Patienten mit relevanten OPS-Codes, wurde letztere als Obergrenze herangezogen (62). Mit dieser Methodik ergeben sich aus der DRG-Analyse für 2015 zwischen 2.661 und 2.731 erwachsene allo-HSCT-Empfänger in Deutschland (62). Bei einer jährlichen Zunahme um 3,6 % ergeben sich hieraus für das Jahr 2018 zwischen 2.959 und 3.037 erwachsene allo-HSCT-Empfänger in Deutschland.

3. Anteil CMV-seropositive Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse

Epidemiologische Daten zur CMV-Seroprävalenz bei Empfängern einer allo-HSCT liegen für Deutschland nicht vor. Die folgenden Angaben können daher eine Unter- oder Überschätzung darstellen.

In einer orientierenden Literaturrecherche zur CMV-Seroprävalenz konnten insgesamt sechs relevante Studien identifiziert werden, eine internationale Studie an allo-HSCT-Patienten aus dem EBMT-Register, drei Studien an der deutschen Allgemeinbevölkerung und zwei Studien an allo-HSCT-Empfängern in Deutschland (siehe auch Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Studienübersicht zur CMV-Seroprävalenz bei allo-HSCT-Empfängern und der deutschen Allgemeinbevölkerung

Studie	Patienten Gruppe	CMV-SP (%)	Alter (Jahre)	Patientenzahl	Land/Region	Zeitraum der Datenerhebung	Quelle
Ljungman <i>et al.</i> 2014	allo-HSCT-Patienten	59,2	20,8-37,6 ^a	49.542	weltweit/ EBMT-Register	1992-2008	(64)
Hecker <i>et al.</i> 2004	Blutspender	45,8	18-≥65	24.260	Deutschland/ Gießen	1992-2002	(29)
Stranzinger <i>et al.</i> 2016	Blutspenderinnen ^b	41,5	n.b.-45	14.358	Deutschland/ Hamburg	2010-2013	(30)
Lübeck <i>et al.</i> 2010	Patienten in der Routinediagnostik	62,3	20-≥60	13.708	Deutschland/ Frankfurt am Main	1998-2008	(28)
Kröger <i>et al.</i> 2001	allo-HSCT-Patienten	39,2	1-56	125	Deutschland/ Hamburg	1994-1999	(56)
Borchers <i>et al.</i> 2012	allo-HSCT-Patienten	68,3	2-72	278	Deutschland/ Hannover und Frankfurt	2006-2010	(55)
a: Durchschnittsalter b: ausschließlich Frauen allo-HSCT: allogene Stammzelltransplantation; CMV-SP: Cytomegalievirus-Seroprävalenz; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; n.b. nicht berichtet							

In der großen, internationalen, multizentrischen Studie an 49.542 allo-HSCT-Patienten aus dem EBMT-Register betrug die CMV-Seroprävalenz im Mittel über alle Patientengruppen hinweg 59,2 % (64). Die CMV-Seroprävalenz wird nicht differenzierter berichtet. Somit ist eine Übertragung dieser mittleren CMV-Seroprävalenz auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund von großen regionalen Unterschieden innerhalb Europas und zahlreicher unterschiedlich stark betroffener Subgruppen mit großen Unsicherheiten behaftet (siehe auch Tabelle 3-8).

Um abzuschätzen, ob eine Übertragbarkeit der CMV-Seroprävalenz aus der internationalen Registerstudie auf den deutschen Versorgungskontext prinzipiell möglich ist, wurden drei Registerstudien an der deutschen Allgemeinbevölkerung herangezogen. Diese Studien berichteten Daten aus der virologischen Routinediagnostik bzw. aus Untersuchungen an Blutspendern/-innen (siehe Tabelle 3-8) (28-30). Bei der Studie von Lübeck *et al.* handelt es sich um eine große, retrospektive Analyse von 49.771 Patienten, die im Zeitraum von 1988-2008 in Frankfurt am Main einer CMV-Routinediagnostik unterzogen wurden. Da in der Studie gezeigt wurde, dass die CMV-Seroprävalenz in der zweiten untersuchten Dekade (1998-2008) deutlich zurückgegangen ist, werden nur die Daten von 13.708 Patienten der Altersgruppierungen 20-29 Jahre, 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre und ≥60 Jahre aus dieser Dekade zur Abschätzung der Zielpopulation herangezogen. Die Daten zeigen den

charakteristischen Anstieg der Seroprävalenz mit dem Alter. Die Werte steigen hier von ca. 40 % in der ersten Lebensdekade auf ca. 73 % bei über 60-Jährigen an (28). Diese Zunahme der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter ist, wie zuvor erwähnt, auch weltweit zu beobachten (26). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ergibt sich aus einer etwas höheren CMV-Seroprävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern. In der Studie von Lübeck *et al.* konnte allerdings nur bei 20-29-jährigen Frauen eine signifikant höhere CMV-Seroprävalenz im Unterschied zu gleichaltrigen Männern festgestellt werden. Auch der zuvor beschriebene Unterschied aufgrund des sozio-ökonomischen Status wurde in dieser Studie bestätigt (28). Insgesamt ergab sich aus diesen Analysen eine CMV-Seroprävalenz von 62,3 % bei 13.708 erwachsenen Patienten (20 bis ≥ 60 Jahre). Für die Patienten in der GKV wurde im Vergleich zu privat versicherten Patienten eine höhere Seroprävalenz ermittelt. Diese Daten sind allerdings nicht nach Altersgruppen getrennt berichtet, zudem ist unklar wie viele Patienten für diese Berechnungen herangezogen wurden. Es ergibt sich nach Angaben der Autoren ein Wert von 58,7 % CMV-seropositiver Patienten aller Altersgruppen in der GKV. In der PKV waren lediglich 47,0 % der Patienten mit CMV infiziert.

Weiterhin wurden in der Studie von Hecker *et al.* zwischen 1992-2002 insgesamt 24.260 Blutspender in Gießen untersucht. Die ermittelte CMV-Seroprävalenz liegt hier etwas niedriger bei 45,8 % (29). In dieser Studie konnte insgesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CMV-seropositiven Frauen (49,0 %) und Männern (42,5 %) festgestellt werden. Die Zunahme der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter wurde auch hier bestätigt. Angaben zur Krankenversicherung bzw. zum sozio-ökonomischen Status fehlen allerdings. Stranzinger *et al.* untersuchten zwischen 2010 und 2013 insgesamt 14.358 Blutspenderinnen in Hamburg. In dieser Studie wurde eine CMV-Seroprävalenz von 41,5 % festgestellt (30). Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden nicht berichtet. Allerdings wurde auch hier sowohl die Zunahme der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter als auch eine Zunahme der CMV-Infektionen mit niedrigerem sozio-ökonomischem Status und vorhergehender Schwangerschaft festgestellt (53,9 % für diese Gruppe gegenüber 41,5 % gesamt). Insgesamt muss zu dieser Studie angemerkt werden, dass mehr als die Hälfte der Blutspenderinnen unter 25 Jahre alt waren, dies erklärt zumindest teilweise die eher niedrige CMV-Seroprävalenz im Vergleich zur Studie von Lübeck *et al.* Zudem gilt es zu bedenken, dass in Frankfurt am Main prozentual deutlich mehr Menschen mit Migrationshintergrund leben als in Hamburg (2012: 43 % beziehungsweise 27 %; (65)), was zusätzlich eine höhere CMV-Seroprävalenz in der Studie von Lübeck *et al.* erklären könnte.

Die CMV-Seroprävalenz in den beiden Studien an allo-HSCT-Empfängern in Deutschland lag bei 39,2 % bzw. 68,3 % (siehe Tabelle 3-8) (55, 56). Diese Werte entsprechen annähernd der Spanne für die gesunde Allgemeinbevölkerung, zeigen aber auch deutliche Unsicherheiten auf. Diese Unsicherheiten können mit der CMV-Seroprävalenz aus der EBMT-Studie zur Zielpopulation nicht adäquat abgebildet werden. Um alle vorliegenden Quellen in der Abschätzung der CMV-Seroprävalenz bei den Empfängern einer allo-HSCT in Deutschland zu berücksichtigen, wird mit einer Spanne von 39,2-68,3 % CMV-Seroprävalenz gerechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Die große Spanne spiegelt die oben genannten Unsicherheiten wider. Zudem gilt es die erhöhte Zuwanderung in den letzten Jahren aus Gebieten mit sehr hoher CMV-Seroprävalenz zu beachten. Die Untergrenze der Spanne (39,2 %) stellt somit wahrscheinlich eine Unterschätzung, die Obergrenze (68,3 %) eine Überschätzung der tatsächlichen Fallzahlen in Deutschland dar.

Unter Verwendung der genannten Spanne werden für das Jahr 2018 zwischen 1.160 und 2.074 erwachsenen, im DRG-System abgerechneten R+ Patienten angenommen.

4. GKV-Anteil der Zielpopulation

Die erhaltenen Zahlen müssen noch um die privat versicherten Patienten reduziert werden. Hierzu wird der prozentuale Anteil der in der GKV-Versicherten mithilfe der „GKV-Kennzahlen und Faustformeln“, wie in Tabelle 3-9 dargestellt, berechnet (66, 67).

Tabelle 3-9: Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung

Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung	
Gesamtbevölkerung (31.12.2016)	82.521.700
Gesamtheit aller GKV-Versicherten (2016)	71.405.000
Prozentualer Anteil aller GKV-Versicherten in Deutschland	86,5 %
Quellen: (66, 67)	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

In Deutschland sind 86,5 % der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert. Daraus folgt, dass 2018 zwischen 1.003 und 1.794 erwachsene, CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT in der GKV versichert sind.

Alle Zahlen zur Ableitung des Anteils der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation für die Jahre 2015-2023 können Tabelle 3-10 entnommen werden.

Tabelle 3-10: Patientenzahlen für allo-HSCT und CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT in Deutschland auf Grundlage der DRG-Daten.

	Anteil [%]	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
1.) Anzahl an Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse^a	+ 3,6 /Jahr ^b	3.065	3.175	3.290	3.408	3.531	3.658	3.790	3.926	4.067
2.) Anzahl an erwachsenen Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse	+ 3,6 /Jahr ^b	2.661 -	2.757 -	2.856 -	2.959 -	3.065 -	3.176 -	3.290 -	3.408 -	3.531 -
		2.731	2.829	2.931	3.037	3.146	3.259	3.377	3.498	3.624
3.) Anteil von 2.) Anteil an CMV-seropositiven Patienten mit allo-HSCT aus DRG-Analyse	39,2– 68,3	1.043 -	1.081 -	1.120 -	1.160 -	1.202 -	1.245 -	1.290 -	1.336 -	1.384 -
		1.865	1.932	2.002	2.074	2.149	2.226	2.306	2.389	2.475
4.) Anteil von 3.) GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,5	902 -	935 -	968 -	1.003 -	1.039 -	1.077 -	1.116 -	1.156 -	1.197 -
		1613	1.672	1.732	1.794	1.859	1.926	1.995	2.067	2.141

a: Berechnung zukünftiger Patientenzahlen auf Grundlage der Anzahl an allo-HSCT-Patienten aus der DRG-Analyse für das Jahr 2015.

b: Die zukünftigen Patientenzahlen wurden mittels der zuvor aus dem DRST Jahresbericht 2016 abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung berechnet (53).

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (62)

siehe auch Tabelle 3-8

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Letermovir (PREVYMIS®)	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.003-1.794
CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer HSCT			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation konnte zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden orientierende Recherchen zu den jeweiligen Fragestellungen bei PubMed (Medline) durchgeführt. Wenn möglich wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuellen deutschen Leitlinien oder deutschen Fachinformationen als Quellen verwendet. Aussagen zur Anzahl an allo-HSCT in Deutschland wurden dem DRST-Jahresbericht 2016 entnommen (53), die Hintergrundinformationen zu Neoplasien wurden auf der Website des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (RKI) abgerufen (<http://www.krebsdaten.de>). Angaben zu Daten des DRG-Systems wurden einer Analyse von MSD entnommen (62). Datenquelle für diese Analyse war der G-DRG Browser 2015/2016 Version 2017.1 vom 27.1.2017 des InEK, basierend auf der Datenveröffentlichung gemäß §21 KHentG. Zur Identifikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen wurde die OPS-Version 2016 des DIMDI herangezogen (63).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):76-98.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Zytomegalievirus-Infektion - Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin Januar 2014. Epidemiologischen Bulletin,. 2014. (Nr. 3)Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/03_14.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.10.2017]
3. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. J Clin Invest. 2011;121(5):1673-80.
4. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. (Hrsg.). Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge 2007.
5. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Humanes Cytomegalievirus (HCMV) - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010;53(9):973-83. Humanes Cytomegalievirus (HCMV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.
6. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood. 2016;128(23):2624-36.

7. Smith C, Brennan RM, Tey SK, Smyth MJ, Burrows SR, Miles JJ, et al. Coinfection with Human Cytomegalovirus Genetic Variants in Transplant Recipients and Its Impact on Antiviral T Cell Immune Reconstitution. *J Virol.* 2016;90(16):7497-507.
8. Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. *Cell Microbiol.* 2012;14(5):644-55.
9. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses.* 2014;6(6):2242-58.
10. Poole E, Sinclair J. Sleepless latency of human cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):421-9.
11. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):87-91.
12. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(7):515-23.
13. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(4):227-40.
14. MSD SHARP & DOHME Corp. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V01 and V02. 2017.
15. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):510-7. Epub 2015/05/06.
16. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1121 e9-15. Epub 2015/06/21.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.10.2017]
18. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001: Cyclosporingabe bei deutschen Patienten. 2017.
19. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
20. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
21. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
22. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in

- patients with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):159-64.
23. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-27. Epub 2016/03/08.
 24. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.
 25. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003;101(2):407-14.
 26. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
 27. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol.* 2015;6:1016. Epub 2015/10/07.
 28. 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.
 29. 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):41-4.
 30. 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.
 31. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):28-37.
 32. Peres RM, Costa CR, Andrade PD, Bonon SH, Albuquerque DM, de Oliveira C, et al. Surveillance of active human cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation (HLA sibling identical donor): search for optimal cutoff value by real-time PCR. *BMC Infect Dis.* 2010;10:147.
 33. van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 1:S32-7.
 34. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, Glomb N, Alcorn T, Jones S, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(5):538-44.
 35. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10(3):143-52. Epub 2009/07/28.
 36. Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, et al. [Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris).* 2013;61(4):152-4. Prise en charge d'une reactivation/infection a CMV chez l'allogreffe et prise en charge de la reactivation

- EBV/syndrome lymphoproliferatif a EBV chez l'allogreffe de cellules souches hematopoietiques.
37. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25-39.
 38. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
 39. Roche Pharma AG. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Oktober 2017.
 40. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy.* 2015;7(10):1059-71.
 41. Sandherr M, Hentrich M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, von Lilienfeld-Toal M, et al. Antivirale Prophylaxe - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@@view/pdf/20160216-144758.pdf?filename=antivirale-prophylaxe.pdf>. [Zugriff am: 23.10.2017]
 42. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood.* 1996;88(10):4063-71.
 43. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med.* 1993;118(3):173-8.
 44. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324(15):1005-11.
 45. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: April 2017.
 46. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. *The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant.* 1997;19(3):233-6.
 47. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:305-9.
 48. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(2):235-41.
 49. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1781-9.
 50. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2433-44. Epub 2017/12/07.

51. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guideline on Treatment of CMV Infections in immunocompromised patients (consultation draft). 2017. Verfügbar unter: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf>. [Zugriff am: 23.10.2017]
52. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product - EMA/COMP/472527/2017 - EMA/OD/090/10. 2017.
53. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Jahresbericht 2016. 2017. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>. [Zugriff am: 23.10.2017]
54. Zentrum für Krebsregister Daten (ZfKD). Daten zur Fallzahl von Leukämie und lymphoproliferativen Erkrankungen in Deutschland mit Berechnungen von MSD. Datenstand November 2016. 2017.
55. Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wolk 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.
56. Kroger N, Zabelina T, Kruger 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):1060-71.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien bei Erwachsenen: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1912/2011-12-15_KHMe-RL_SZT_AML_ZD.pdf. [Zugriff am: 23.10.2017]
58. Zeiser R, Spyridonidis A, Bertz H, Finke J. Allogene Stammzelltransplantation für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie. Deutsches Ärzteblatt. 2005;102(45):A3098-A104.
59. Sozialgericht Hamburg. S35 KR 118/10 - Urteil zur Übernahme der Kosten einer stationären Behandlung für eine allogene Stammzelltransplantation durch die GKV. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/130117_Urteil_Sozialgericht_S35KR_118-10.pdf. [Zugriff am: 23.10.2017]
60. D'Souza A, Pasquini MC, X. Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. 2016. Verfügbar unter: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Documents/2016%20Summary%20Slides%20-%20Final%20Version%20for%20the%20website.pptx>. [Zugriff am: 23.10.2017]
61. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant. 2016;51(6):786-92.
62. MSD SHARP & DOHME GMBH. Analyse des DRG-Systems zur Herleitung der Zielpopulation von Letermovir. 2017.
63. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). OPS Version 2016 Systematisches Verzeichnis Operationen- und Prozedurenschlüssel

- Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) Band 1: Systematisches Verzeichnis. 2015. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klasi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/index.htm>. [Zugriff am: 23.10.2017]
64. 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):473-81.
65. Bundeszentrale für politische Bildung - Marcus Engler. Statistik: Migrantenanteil in deutschen Großstädten wächst. 2012. Verfügbar unter: <http://www.bpb.de/gesellschaft/migration/newsletter/148820/migrantenanteil-in-deutschen-grossstaedten-waechst>. [Zugriff am: 06.07.2017]
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Januar 2018.
67. DESTATIS – Statistisches Bundesamt. Gesamtbevölkerung in Deutschland. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 16.01.2018]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mit begleitender Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Anwendung soll 0-28 Tage nach allo-HSCT beginnen und bis Tag 100 ^a erfolgen (1).	1 prophylaktische Maßnahme je allo-HSCT	Gesamt: 72-101 Tage je prophylaktische Maßnahme
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patienten von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1).</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels – Letermovir

Gemäß Fachinformation ist Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT angezeigt (1). Die empfohlene Dosierung von Letermovir ist eine 480 mg-Filmpille bzw. eine Infusionsgabe à 480 mg pro Tag. Zur Reduktion des Risikos einer GvHD wird bei Patienten nach einer allo-HSCT eine medikamentöse Prophylaxe angewendet. In Deutschland ist eine häufig genutzte Standardprophylaxe die Kombination aus Cyclosporin und Methotrexat. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. 75,8 % der deutschen Patienten eine Cyclosporin-Gabe. (siehe auch CMV-Erkrankung bei Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation) (2, 3). Wird die Letermovir-Prophylaxe gleichzeitig zu einer Cyclosporin-Prophylaxe verabreicht, ist die Dosierung von Letermovir laut Fachinformation auf 240 mg pro Tag zu reduzieren.

Bei Letermovir handelt es sich um ein Arzneimittel, welches als prophylaktische Maßnahme nach Ermessen des Arztes als intravenöse Infusion oder Tablette verabreicht werden kann, ohne eine Dosisanpassung vorzunehmen. Die Fachinformation unterscheidet dabei nicht zwischen einer Anwendung im stationären oder ambulanten Versorgungsbereich. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die prophylaktische Maßnahme in der ambulanten Versorgung in Form von Filmpillen erfolgt. Die Gabe einer Infusionslösung erfolgt vornehmlich bei Patienten, bei denen die Einnahme einer Filmpille nicht möglich ist, z. B. aufgrund einer stark ausgeprägten GvHD mit Schluckbeschwerden. Es ist daher zudem davon auszugehen, dass die Infusion nur für einen beschränkten Zeitraum angewendet wird. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. nur 2 der 33 deutschen Patienten eine intravenöse Gabe, davon ein Patient für einen Tag, ein anderer für 36 Tage (4). Diese Patienten befinden sich aufgrund der Begleiterkrankungen in der Klinik. Die Anwendung von Letermovir als intravenöse Infusion erfolgt daher stationär. Im ambulanten Versorgungssektor ist diese Darreichungsform nicht relevant und wird deswegen im Folgenden nicht mehr dargestellt.

Die Anwendung von Letermovir soll nach der allo-HSCT beginnen. Sie kann am selben Tag wie die allo-HSCT (Tag 0) und spätestens 28 Tage nach der Transplantation gestartet werden. In der Studie MK-8228-001 erfolgte der Beginn der Prophylaxe durchschnittlich an Tag 9 nach der allo-HSCT (5). Anschließend soll die Therapie bis zum Tag 100 nach allo-HSCT fortgeführt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patienten von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1). Bei diesem Behandlungsmodus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 72–101 Tagen mit Letermovir. Die mediane Behandlungsdauer mit Letermovir lag in der MK-8228-001 Studie bei den deutschen Patienten bei 87 Tagen bei einer Spanne von 1–100 Tagen (4).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA „beobachtendes Abwarten“ vergeben. Daher können für die zVT weder Behandlungsmodus noch Behandlungsdauer angegeben werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mit Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Anwendung soll 0-28 Tage nach allo-HSCT beginnen und bis Tag 100 ^a erfolgen (1).	Gesamt: 72–101 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patienten von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1).</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT</p>			

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel

Bei der zugrunde gelegten Anwendung von Letermovir erfolgt zwischen Tag 0 und 28 nach einer allo-HSCT die erste Gabe von Letermovir. In der Studie MK-8228-001 wurde die

Prophylaxe im Durchschnitt 9 Tage nach der allo-HSCT begonnen (5). Die Anwendung wird täglich bis Tag 100 nach Transplantation fortgesetzt, woraus sich eine jährliche Behandlungsdauer von 72–101 Tagen ergibt (1).

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ können keine Behandlungstage berechnet werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	72–101 Tage	Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe	72–101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 480 mg täglich Gesamtverbrauch = 3–4 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 34.560 mg–48.480 mg
			Mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe	72–101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 240 mg täglich Gesamtverbrauch = 3–4 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.280 mg–24.240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
a: Auf die Darstellung des Verbrauchs der Infusionslösung wird verzichtet, da diese Darreichungsform in der ambulanten Versorgung nicht relevant ist.				
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DDD: definierte Tagesdosis; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Gemäß der Fachinformation von Letermovir wird eine Dosierung von 480 mg pro Tag empfohlen, wenn keine zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erfolgt, bzw. 240 mg pro Tag, wenn der Patient gleichzeitig eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe einnimmt (1).

Im ambulanten Versorgungssektor erfolgt die Prophylaxe mit Letermovir in Form von Filmtabletten. Dabei wird für Patienten ohne zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe eine Filmtablette à 480 mg täglich verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 72–101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 72–101 Filmtabletten (drei–vier Packungen mit je 28 Stück) à 480 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beläuft sich auf 34.560 mg–48.480 mg pro Patienten.

Für Patienten, die zusätzlich zu ihrer Letermovir-Prophylaxe eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhalten, wird täglich eine Filmtablette à 240 mg verbraucht. Bei 72–101 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 72–101 Filmtabletten (drei–vier Packungen mit je 28 Stück) à 240 mg Letermovir. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17.280 mg–24.240 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ können keine Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Letermovir	PREVYMIS® 480 mg Filmtablette 28 Stück: Taxe-VK = 11.456,92 €	10.804,12 € (1,77 € ^b ; 651,03 €)
	PREVYMIS® 240 mg Filmtablette 28 Stück: Taxe-VK = 5.757,11 €	5.429,82 € (1,77 € ^b ; 325,52 €)
	PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Taxe-VK = 472,35 €	445,04 € (1,77 € ^b ; 25,54 €)
	PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Taxe-VK = 241,68 €	227,14 € (1,77 € ^b ; 12,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für den ambulanten Versorgungsbereich

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % MwSt.) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Berechnungen der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf den Preisen, die bei der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 15.02.2018 eingereicht wurden (6). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel und

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-14) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-15) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Letermovir ist als Filmtablette mit den Wirkstärken 480 mg und 240 mg je Tablette erhältlich (1). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Letermovir mit je 28 Filmtabletten à 480 mg beträgt 11.456,92 € für eine Packung mit je 28 Filmtabletten à 240 mg 5.757,11 €

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient

	PREVYMIS® (Letermovir)	
	Filmtablette (à 28 Stück)^a	
Bezeichnung	Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe 480 mg	Mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe 240 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	11.456,92 €	5.757,11 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-651,03 €	-325,52 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	nicht zutreffend	nicht zutreffend
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	10.804,12 €	5.429,82 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV Perspektive ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe = 480 mg/Tag	10.804,12 €* 3 Packungen bis 10.804,12 €* 4 Packungen = 32.412,36 €– 43.216,48 €	
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe = 240 mg/Tag	5.429,82 €* 3 Packungen bis 5.429,82 €* 4 Packungen = 16.289,46 €– 21.719,28 €	
a: Auf die Darstellung des Verbrauchs der Infusionslösung wird verzichtet, da diese Darreichungsform in der ambulanten Versorgung nicht relevant ist		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm, n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von PREVYMIS® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 10.804,12 € für die 480 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten,
- 5.429,82 € für die 240 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten.

Gemäß Fachinformation von PREVYMIS® (Letermovir) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe pro Patient 480 mg pro Tag verabreicht (1). Nach der allo-HSCT werden die Patienten 72–101 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Filmtablette drei bis vier Packungen mit jeweils 28 Filmtabletten à 480 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 32.412,36 €– 43.216,48 € pro Patient.

Bei zusätzlicher Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 72–101 Behandlungstagen werden drei bis vier Packungen mit Filmtabletten (je 28 Stück) à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 16.289,46 €– 21.719,28 € pro Patient pro Jahr.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die zVT „beobachtendes Abwarten“ können keine Angaben zu den Kosten pro Patient gemacht werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir (PREVYMIS®)	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtablette		
		nicht zutreffend	n. a.	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Letermovir (PREVYMIS®)

Für Letermovir gibt es weder eine vorgeschriebene Arzneimittelüberwachung, noch wird die Anzahl der standardmäßig durchgeführten CMV-Virämietests beeinflusst.

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Letermovir als Filmtabletten keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (1).

Beobachtendes Abwarten

Für die zVT entfällt diese Angabe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Letermovir (PREVYMIS®) – Filmtabletten	
Nicht zutreffend	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten	
n. a.	n. a.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Prophylaxe mit Letermovir als Filmtabletten fallen gemäß Fachinformation für die GKV keine zusätzlichen Therapiekosten an (1).

Für die zVT können keine Angaben gemacht werden.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir (PREVYMIS®)	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten		
		Nicht zutreffend	n. a.	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo-HSCT				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Letermovir (PREVYMIS [®])	Prophylaxe einer CMV- Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV- seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten	
		Ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe ^b	
		32.412,36 €– 43.216,48 €	7.876.203,48 €– 18.755.952,32 €
		Mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ^c	
		16.289,46 €– 21.719,28 €	12.379.989,60 €– 29.538.220,80 €
		Gesamtkosten ^d	
	n. a.	20.256.193,08 €– 48.294.173,12 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV- Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV- seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen (3). Demnach erhalten 24,2 % der Patienten in Deutschland keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 243–434 Patienten.</p> <p>c: Für die Ermittlung des Anteils an Patienten, die nach einer allo-HSCT eine zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten, wurden Angaben einer Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001 zur Cyclosporin-gabe bei deutschen Patienten entnommen (3). Demnach erhalten 75,8 % der Patienten in Deutschland zusätzlich eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe neben einer Letermovir-Prophylaxe. Die Spanne der betrachteten Population bezieht sich daher auf 760–1.360 Patienten</p> <p>d: Die Gesamtkosten der Letermovir-Prophylaxe im ambulanten Versorgungsbereich ergeben sich aus der Summe der Jahrestherapiekosten für Patienten, die im Rahmen der allo-HSCT keine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhielten und den Jahrestherapiekosten für Patienten mit Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe nach allo-HSCT. Die Gesamtkosten beziehen sich daher auf die gesamte Zielpopulation von 1.003–1.794 Patienten (siehe 3.2.4).</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion n. a.: nicht anwendbar; R+: CMV-seropositiver Empfänger einer allo- HSCT</p>			

Angaben zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels

Filtabletten

Für die Patientenpopulation „Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT“ summieren sich die Jahrestherapiekosten für die prophylaktische Maßnahme mit Letermovir (PREVYMIS®) als Filtablette auf 32.412,36 €– 43.216,48 € pro erwachsenen Patienten, der keine zusätzliche Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhält.

Für die prophylaktische Maßnahme mit Letermovir als Filtablette ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von mindestens 7.876.203,48 € (32.412,36 € x 243 minimale Patientenanzahl) bis maximal – 18.755.952,32 € (43.216,48 € x 434 maximale Patientenanzahl).

Für Patienten, die im Rahmen der allo-HSCT eine Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhalten, summieren sich die Jahrestherapiekosten auf 16.289,46 € – 21.719,28 € pro erwachsenen Patienten.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von mindestens 12.379.989,60 € (16.289,46 € x 760 minimale Patientenanzahl) bis maximal 29.538.220,80 € (21.719,28 € x 1.360 maximale Patientenanzahl).

Die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation von Letermovir (1.003–1.794 Patienten) ergeben sich aus der Addition der Jahrestherapiekosten ohne Cyclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe und den Jahrestherapiekosten unter Cyclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe. Die GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Letermovir als Filtablette summieren sich somit auf insgesamt 20.256.193,08 €– 48.294.173,12 €

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ entfallen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt

werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet betrachtet Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und –Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT (1). Das Anwendungsgebiet umfasst damit iatrogen immunsupprimierte Patienten, die ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung und –Erkrankung haben (siehe auch Tabelle 3-2). Für diese Patientenpopulation existieren nur wenige Therapiemöglichkeiten, die hauptsächlich als präemptive Therapie nach dem Nachweis viraler DNA eingesetzt werden. Die einzigen zur CMV-Prophylaxe nach allo-HSCT zugelassenen Arzneimittel sind Ganciclovir und CMVIG (7, 8). Ganciclovir ist myelotoxisch, verursacht starke Nebenwirkungen bei den Patienten und verlangsamt den wichtigen Aufbau des Immunsystems nach einer allo-HSCT. Um diese schwerwiegenden Nebenwirkungen möglichst zu umgehen, wird Ganciclovir in den Leitlinien nicht als prophylaktische Maßnahme empfohlen (9). Die Wirksamkeit der CMVIG ist bisher nicht nachgewiesen worden (10). Somit existieren für die Zielpopulation der CMV-seropositiven Empfänger einer allo-HSCT keine wirksamen und zugleich verträglichen Therapieoptionen, die prophylaktisch eingesetzt werden können.

Mit Letermovir steht ein effektives und gut verträgliches Arzneimittel zur Prophylaxe für CMV-seropositive Patienten nach einer allo-HSCT zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die eine Letermovir-Prophylaxe erhalten könnte, auf 1.003–1.794 Patienten geschätzt.

Für die Patienten, die prinzipiell für die prophylaktische Maßnahme mit Letermovir in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Letermovir bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil, wie in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführt, kontraindiziert. Begleitende Gabe von Pimozid oder Ergotalkaloiden kann zu einer erhöhten Konzentration dieser Arzneimittel führen, was zu QT-Verlängerungen oder Torsade-de-Pointes-Tachykardien bzw. Ergotismus führen kann (1).

Therapieabbrüche

Bei Patienten mit einem positiven CMV-Serostatus kann es durch eine CMV-Reaktivierung und damit einhergehender aktiver CMV-Infektion oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie MK-8228-001 lag die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führte, bei 19,6 % (im Vergleich zu 51,6 % im Vergleichsarm).

Patientenpräferenzen

Die prophylaktische Maßnahme von CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT erfolgt in Abhängigkeit vom Risiko der Patienten für eine CMV-Reaktivierung oder Erkrankung, der Wahl der Transplantationsmethode, dem Allgemeinzustand der Patienten, möglicher Kontraindikationen der Prophylaxe aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen mit begleitenden Arzneimitteln, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Es ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen, wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine prophylaktische Maßnahme mit Letermovir erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine prophylaktische Maßnahme, z. B. aufgrund möglicher Nebenwirkungen.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Letermovir-Prophylaxe beginnt gemäß Fachinformation innerhalb der ersten 29 Tage (Tag 0–Tag 28) nach der allo-HSCT. Für die Durchführung einer allo-HSCT werden die Patienten ca. 7 Tage vor der Transplantation zur Konditionierung im Krankenhaus stationär aufgenommen (11). Es ist davon auszugehen, dass sich die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Letermovir im Krankenhaus befinden und erst zu einem späteren Zeitpunkt ambulant weiter versorgt werden. Allerdings ist die tatsächliche Verweildauer im Krankenhaus patientenindividuell sehr unterschiedlich. Die mittleren Verweildauern der für eine allo-HSCT abrechenbaren DRGs (A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A04F, A18Z und A36A) reichen von 32 bis zu 112 Tagen (12). Darüber hinaus ist es aber auch möglich, dass einzelne Patienten sehr früh oder sehr spät entlassen werden und somit sehr viele bzw. sehr wenige Letermovir-Dosen im ambulanten Bereich erhalten.

Die für die Durchführung einer allo-HSCT verwendeten DRG-Codes und deren Häufigkeit können einer von MSD beauftragten Analyse der im Jahr 2015 mittels DRG-System abgerechneten Krankenhausleistungen entnommen werden (12). Mit Hilfe dieser Angaben lässt sich eine gewichtete mittlere Verweildauer für Patienten, die eine allo-HSCT erhalten, von ca. 37 Tagen berechnen. Abzüglich der ca. 7 Tage, die die Patienten vor der eigentlichen Transplantation ins Krankenhaus aufgenommen werden, ergibt sich eine restliche Verweildauer nach der Stammzelltransplantation von ca. 30 Tagen. Abbildung 3-4 verdeutlicht die beispielhafte Behandlungsdauer von Letermovir im stationären und ambulanten Versorgungssektor. Bei dieser sehr groben Berechnung der Behandlungstage für den stationären bzw. ambulanten Versorgungsbereich würde die Letermovir-Prophylaxe 2-30 Tage im Krankenhaus sowie ca. 70 Tage ambulant erfolgen (Abbildung 3-4). Da bisher

keine Erfahrungen mit der Letermovir-Prophylaxe im Versorgungsalltag vorliegen, können Studiendaten einen Anhaltspunkt zur tatsächlichen Initiierung der Prophylaxe geben. Im Median wurde in der Studie MK-8228-001 die Letermovir Prophylaxe an Tag 9 begonnen (5).

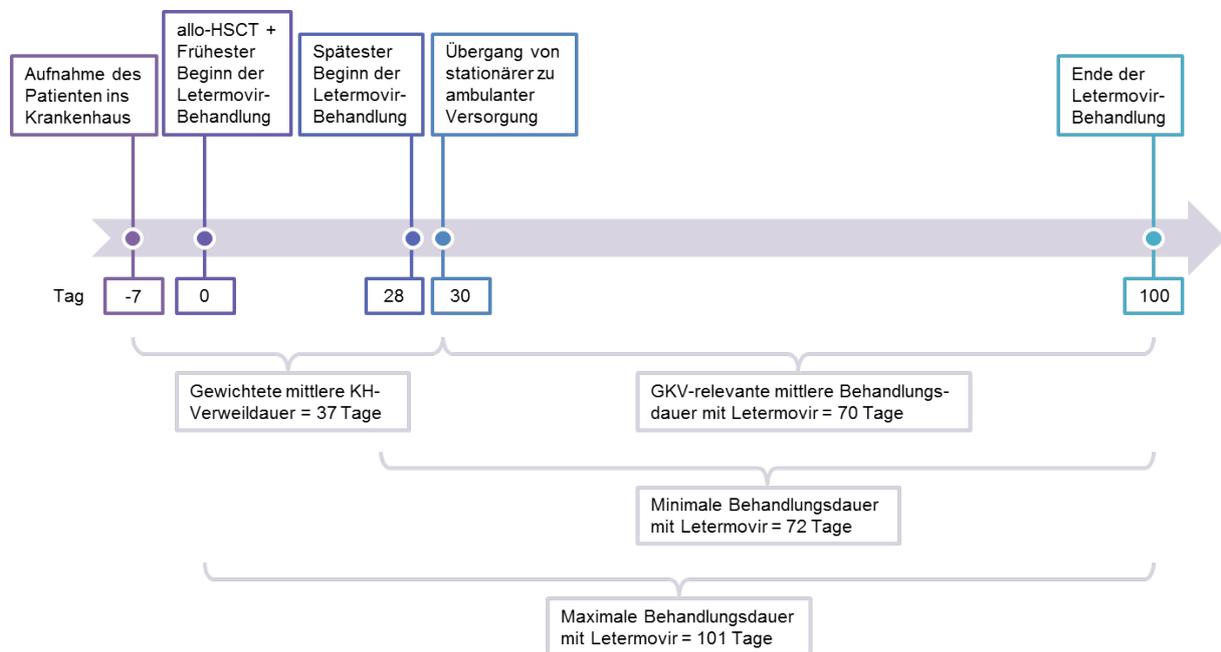


Abbildung 3-4: Behandlungsdauer mit Letermovir im stationären und ambulanten Versorgungssektor

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KH: Krankenhaus

Die Anwendung von Letermovir erfolgt als prophylaktische Maßnahme. Bei Patienten, bei denen aufgrund einer nachgewiesenen aktiven CMV-Infektion eine präemptive Therapie notwendig ist, wird die Letermovir-Prophylaxe vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 101 Tagen beendet, da derzeit die Behandlung einer aktiven CMV-Reaktivierung oder Erkrankung mit Letermovir nicht angezeigt ist. Die Umstellung der Therapie erfolgt im Versorgungsalltag wahrscheinlich noch in der Klinik, wodurch diese Patienten folglich keine ambulante Letermovir-Prophylaxe erhalten.

In der Fachinformation zu Letermovir wird bezüglich der Behandlungsdauer allerdings auf Folgendes hingewiesen:

„Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patienten von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).“ (1)

Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.“

Wie viele Patienten allerdings in der deutschen Regelversorgung eine Letermovir-Prophylaxe von mehr als 100 Tagen erhalten würden, kann derzeit aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden.

Durch diese Faktoren ist ein Abweichen der GKV-Jahrestherapiekosten im ambulanten Versorgungssektor denkbar. Eine konkrete Berechnung dieser Kosten oder eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich ist allerdings aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Letermovir ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Letermovir und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Da jedoch für CMV-seropositive Empfänger einer allo-HSCT bisher keine wirksame und gleichsam sichere prophylaktische Behandlungsoption zur Verfügung steht, kann davon ausgegangen werden, dass bei sehr vielen Patienten die Letermovir-Prophylaxe zum Einsatz kommen wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus diente die Produktinformation (EPAR – Product Information) des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir (PREVYMIS[®]) (1).

Die Kosten für Letermovir entsprechen den an die IFA gemeldeten Preise für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2018) (6) und wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Aussagen zum stationären Versorgungsbereich wurden anhand einer von MSD beauftragten Analyse getroffen, die die 2015 von deutschen Krankenhäusern mittels DRG-System übermittelten Leistungsdaten untersucht (12). Weiterhin wurden Angaben zu durchschnittlichen Liegezeiten im Krankenhaus dem Blauen Buch – Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie entnommen (11).

Des Weiteren wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuelle deutschen Leitlinien oder deutsche Fachinformationen als Quellen verwendet.

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II): PREVYMIS[®]. Stand: Dezember 2017.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.10.2017]
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001: Cyclosporingabe bei deutschen Patienten. 2017.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusatzanalysen zur Studie MK-8228-001 - Behandlungsdauer und Darreichungsform von Letermovir. 2017.

5. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2433-44. Epub 2017/12/07.
6. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). Meldebestätigung Letemovir. 2018.
7. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: April 2017.
8. Roche Pharma AG. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Oktober 2017.
9. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
10. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. *The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant.* 1997;19(3):233-6.
11. Engelhardt M. Das Blaue Buch - Teil VI Allogene Konditionierungs-Protokolle. 2017.
12. MSD SHARP & DOHME GMBH. Analyse des DRG-Systems zur Herleitung der Zielpopulation von Letemovir. 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die finale Fachinformation von PREVYMIS[®] ist noch nicht verfügbar. Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I und II) (Stand: Dezember 2017) von PREVYMIS[®] entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit PREVYMIS[®] sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben.

Dosierung

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.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS[®] beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich.

Mit der Einnahme von PREVYMIS[®] sollte nach einer HSCT begonnen werden. Mit der Einnahme von PREVYMIS[®] kann am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der Transplantation. Mit der Einnahme von PREVYMIS[®] kann vor oder nach dem Engraftment (Anwachsen) begonnen werden. Eine Prophylaxe mit PREVYMIS[®] sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation fortgeführt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine verlängerte Letermovir-Prophylaxe, die über 100 Tage nach Transplantation hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1). Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung.

Dosisanpassung

Wenn PREVYMIS® in Kombination mit Cyclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS® auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Wird Cyclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS® angewendet, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS® auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.

Wird Cyclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS® abgesetzt, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS® auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.

Wird die Anwendung von Cyclosporin aufgrund von zu hohen Cyclosporin-Spiegeln vorübergehend abgebrochen, ist keine Dosisanpassung von PREVYMIS® erforderlich.

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis von PREVYMIS® nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls sich diese nicht erinnern, bis es schon Zeit ist, die nächste Dosis einzunehmen, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden. Die Patienten sollten ihre nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr einnehmen als verordnet.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersgemäße Dosisanpassung von PREVYMIS® ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung wird PREVYMIS® nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS® nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS® empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PREVYMIS® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zur Einnahme.

Die Tablette sollte im Ganzen geschluckt werden und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die gemeinsame Anwendung mit Pimozid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei Kombination von Letermovir mit Cyclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit Dabigatran, Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Überwachung der CMV-DNA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS® und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- möglichen klinisch signifikanten Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln oder Letermovir,
- signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln und damit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung des gemeinsam angewendeten Arzneimittels.

In Tabelle 1 (der Fachinformation) sind Maßnahmen zur Vorbeugung oder zur Handhabung von diesen bekannten oder potenziell signifikanten Wechselwirkungen sowie Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation sowie Tabelle 3-21 des vorliegenden Dossiers).

Wechselwirkungen

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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ein therapeutisches Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol und Phenytoin empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 3-21).

Sonstige Bestandteile

PREVYMIS[®] enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Allgemeine Informationen über Unterschiede in der Exposition zwischen den verschiedenen Therapieregimen mit Letermovir

- Die geschätzte Letermovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letermovir-Therapieregime und davon, ob Letermovir mit Cyclosporin kombiniert wird oder nicht.
- Die Kombination von Cyclosporin und Letermovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letermovir (Tabelle 3-21).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Letermovir

Die Elimination von Letermovir erfolgt *in vivo* über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint wohl Letermovir dem P-gp- und BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm (siehe Abschnitt 5.2) zu unterliegen.

Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Es wird davon ausgegangen, dass die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS[®] mit Induktoren zu einem verminderten Plasmaspiegel von Letermovir führt.

Oral angewendetes Letermovir ohne Cyclosporin:

Die gemeinsame Anwendung mit moderaten und starken Induktoren kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Letermovir führen.

Die gemeinsame Anwendung von oralem Letermovir mit Cyclosporin oder Letermovir i. v. mit oder ohne Cyclosporin:

Starke Induktoren können zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Letermovir führen.

- Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifabutin und Phenobarbital.
- Beispiele für moderate Induktoren sind Thioridazin, Modafinil, Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz und Etravirin.

Zusätzliche Wirkungen anderer Arzneimittel auf Letermovir, die bei einer Kombination mit Cyclosporin relevant sind

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS[®] mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] und Cyclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird eine einmal tägliche Gabe von 240 mg PREVYMIS[®] empfohlen (siehe Tabelle 3-21 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letermovir und Cyclosporin.

- Beispiele für OATP1B1-Inhibitoren sind Rifampicin, Gemfibrozil, Erythromycin, Clarithromycin sowie einige Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Lopinavir, Ritonavir, Simeprevir).

Inhibitoren von P-gp/BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein, breast cancer resistance protein, BCRP)

In-vitro-Ergebnisse zeigen, dass Letermovir ein P-gp-/BCRP-Substrat ist. Es wird davon ausgegangen, dass Änderungen der Letermovir-Plasmakonzentrationen aufgrund einer Inhibition von P-gp/BCRP nicht klinisch relevant sind.

Allerdings ist Vorsicht geboten, wenn P-gp-/BCRP-Inhibitoren zusätzlich zu Letermovir in Kombination mit Cyclosporin gegeben werden.

- Beispiele für P-gp-/BCRP-Inhibitoren sind Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Verapamil, Chinidin, Fluvoxamin, Ranolazin und einige HIV-Protease-Hemmer.

Wirkung von Letermovir auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die hauptsächlich über den Stoffwechsel ausgeschieden oder durch aktiven Transport beeinflusst werden

Letermovir ist in aller Regel *in vivo* ein Induktor von Enzymen und Transportern. Im Allgemeinen kann eine Induktion erwartet werden, außer es wird gleichzeitig ein bestimmtes Enzym oder Transporter inhibiert (siehe unten). Daher kann Letermovir potenziell zu niedrigeren Plasmakonzentrationen und möglicherweise verminderter Wirksamkeit von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln führen, die hauptsächlich über den Metabolismus oder durch aktiven Transport eliminiert werden.

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letermovir ab und davon, ob Letermovir gemeinsam mit Cyclosporin angewendet wird.

Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letermovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils

braucht, den Steady-State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

In vitro ist Letemovir ein Inhibitor von CYP3A, CYP2C8, CYP2B6, BCRP, UGT1A1, OATP2B1 und OAT3 bei *in vivo* relevanten Konzentrationen. *In-vivo*-Studien zur Untersuchung des Nettoeffektes auf CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 sowie auf CYP2C19 stehen zur Verfügung. Der Nettoeffekt *in vivo* auf die anderen genannten Enzyme und Transporter ist nicht bekannt. Detaillierte Informationen werden nachfolgend aufgeführt.

Es ist nicht bekannt ob Letemovir die Exposition von Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B und Micafungin beeinflusst. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Letemovir und diesen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Aufgrund der Induktion besteht ein theoretisches Risiko für eine Senkung der Plasmaspiegel, deren Ausmaß und klinische Bedeutung jedoch gegenwärtig nicht bekannt sind.

Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel

In vivo ist Letemovir ein moderater Inhibitor von CYP3A. Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS[®] mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2-bis 3fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von PREVYMIS[®] kann zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von CYP3A führen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen bestimmte Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Amiodaron (Tabelle 3-21). Pimozid und Mutterkornalkaloide sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Das Ausmaß des durch CYP3A verursachten inhibitorischen Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letemovir ab und davon, ob Letemovir gemeinsam mit Cyclosporin angewendet wird.

Aufgrund der zeitabhängigen Inhibition und der gleichzeitigen Induktion wird der Nettoeffekt der Enzymhemmung möglicherweise erst nach 10 bis 14 Tagen erreicht. Die Zeitdauer, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel braucht den Steady-State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist. Nach dem Behandlungsende dauert es 10 bis 14 Tage, bis der inhibitorische Effekt verschwunden ist. Bei einer Überwachung wird empfohlen, diese in den ersten beiden Wochen nach Beginn und Absetzen der Anwendung von Letemovir durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4) sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir.

Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel

Letemovir ist ein Inhibitor von OATP1B1/3-Transportern. Die Anwendung von PREVYMIS[®] kann zu einem klinisch relevanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Substraten von OATP1B1/3 führen.

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (Tabelle 3-21). Bei Vergleich der Letermovir-Regime ohne Cyclosporin ist die Wirkung nach i.v.-Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letermovir.

Das Ausmaß der durch OATP1B1/3 vermittelten Inhibition auf andere gemeinsam angewendete Arzneimittel ist vermutlich größer, wenn PREVYMIS[®] zusammen mit Cyclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) angewendet wird. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem OATP1B1/3-Substrat geändert wird.

Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS[®] mit Voriconazol (ein CYP2C19-Substrat) führt zu einer signifikant verminderten Voriconazol-Plasmakonzentration, was darauf hindeutet, dass Letermovir CYP2C19 induziert. Auch CYP2C9 wird vermutlich induziert. Letermovir kann die Exposition von CYP2C9- und /oder CYP2C19-Substraten verringern, so dass möglicherweise subtherapeutische Konzentrationen erreicht werden.

Zu diesen Arzneimitteln zählen u. a. Warfarin, Phenytoin, Voriconazol, Diazepam, Lansoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Tilidin und Tolbutamid (siehe Tabelle 3-21).

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung bei oraler Anwendung von Letermovir ohne Cyclosporin nicht so ausgeprägt ist, wie unter i.v.-Anwendung von Letermovir mit oder ohne Cyclosporin oder oraler Anwendung mit Cyclosporin. Dies ist zu beachten, wenn das Letermovir-Regime während der Behandlung mit einem CYP2C9- oder CYP2C19-Substrat geändert wird. Bitte beachten Sie bezüglich dem zeitlichen Verlauf der Interaktion auch die obenstehenden allgemeinen Hinweise zur Induktion.

Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel

In vitro hemmt Letermovir CYP2C8, kann aber aufgrund seines Induktionspotenzials CYP2C8 auch induzieren. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt. Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 3-21). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letermovir mit oder ohne Cyclosporin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden

Letermovir ist ein Induktor intestinalen P-gps. Die Anwendung von PREVYMIS[®] kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewendeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch bedeutsamen Ausmaß verringern.

Arzneimittel, die über CYP2B6 und UGT1A1 metabolisiert oder von BCRP oder OATP2B1 transportiert werden

Letermovir ist *in vivo* allgemein ein Induktor von CYP2B6 und UGT1A1, aber es wurde auch beobachtet, dass es *in vitro* CYP2B6, UGT1A1, BCRP und OATP2B1 inhibiert. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt. Daher können die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind, bei Kombination mit Letermovir ansteigen oder sinken. Eine zusätzliche Überwachung kann notwendig sein; beachten Sie dazu die Fachinformation solcher Arzneimittel.

- Beispiele für CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel sind Bupropion und Efavirenz.
- Beispiele für UGT1A1 metabolisierte Arzneimittel sind Raltegravir und Dolutegravir.
- Beispiele für BCRP transportierte Arzneimittel sind Rosuvastatin und Sulfasalazin.
- Ein Beispiel für OATP2B1 transportierte Arzneimittel ist Celiprolol.

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

In vitro Daten legen nahe, dass Letermovir ein Inhibitor von OAT3 ist; daher kann Letermovir auch *in vivo* ein OAT3-Inhibitor sein. Die Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, können ansteigen.

- Beispiele für OAT3 transportierte Arzneimittel sind Ciprofloxazin, Tenofovir, Imipinem und Cilastin.

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von PREVYMIS[®] Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von PREVYMIS[®] die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Tabelle 1 der Fachinformation (Tabelle 3-21 des vorliegenden Dossiers) enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Die aufgeführten Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit PREVYMIS[®] durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Wechselwirkungen, die unter PREVYMIS[®] auftreten können (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Studien zu Wechselwirkungen mit oral gegebenem Letermovir ohne Ciclosporin durchgeführt. Bitte berücksichtigen Sie, dass das Interaktionspotenzial und die klinischen Auswirkungen unterschiedlich sein können, je nachdem ob Letermovir oral oder i.v. angewendet wird, oder ob es gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Bei Änderung der Anwendungsart oder Wechsel des Immunsuppressivums sind die Empfehlungen zu Kombinationen erneut zu beachten.

Tabelle 3-21: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln. Beachten Sie, dass die Tabelle nicht vollständig ist, aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen aufführt. Beachten Sie auch die obenstehenden allgemeinen Informationen zu Wechselwirkungen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Antimykotika		
Fluconazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Fluconazol ↔ Letemovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Posaconazol ^b (300 mg Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Posaconazol AUC 0,98 (0,82; 1,17) C _{max} 1,11 (0,95; 1,29)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol ^b (200 mg zweimal täglich)/Letemovir (480 mg täglich)	↓ Voriconazol AUC 0,56 (0,51; 0,62) C _{max} 0,61 (0,53; 0,71) (CYP2C9/19-Induktion)	Falls eine gemeinsame Anwendung erforderlich ist, wird eine TDM für Voriconazol in den ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung von Letemovir sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums empfohlen ^c .
Virostatika		
Aciclovir ^b (400 mg Einzeldosis)/Letemovir (480 mg täglich)	↔ Aciclovir AUC 1,02 (0,87; 1,2) C _{max} 0,82 (0,71; 0,93)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Valaciclovir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Valaciclovir	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin ^b (20 mg Einzeldosis)/ Letermovir (480 mg täglich)	<p>↑ Atorvastatin AUC 3,29 (2,84; 3,82) C_{max} 2,17 (1,76; 2,67)</p> <p>(CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)</p>	<p>Statin- bedingte Nebenwirkungen wie Myopathien sollten engmaschig überwacht werden. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] sollte die Atorvastatin-Dosis 20 mg täglich nicht überschreiten^c.</p> <p>Obwohl nicht untersucht, wird erwartet, dass bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin das Ausmaß des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin größer ist als bei alleiniger Gabe von PREVYMIS[®].</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin ist Atorvastatin kontraindiziert.</p>
Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern</p> <p>(CYP3A, OATP1B1/3-Inhibition)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen dieser Statine erheblich erhöhen. Daher wird eine Kombination mit Letermovir allein nicht empfohlen.</p> <p>Wenn PREVYMIS[®] gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist die Anwendung dieser Statine kontraindiziert.</p>
Fluvastatin, Pravastatin	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern</p> <p>(OATP1B1/3- und/oder BCRP-Inhibition)</p>	<p>Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Statinen erhöhen.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit diesen Statinen ist unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich^c. Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.</p> <p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin, wird Pravastatin nicht empfohlen, während für Fluvastatin unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist^c. Statin-bedingte Nebenwirkungen wie z. B. Myopathie sollten engmaschig überwacht werden.</p>

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (50 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Ciclosporin AUC 1,66 (1,51; 1,82) C _{max} 1,08 (0,97; 1,19) (CYP3A-Inhibition)	Falls PREVYMIS [®] gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS [®] auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS [®] angewendet, die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden ^c .
Ciclosporin (200 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg täglich)	↑ Letermovir AUC 2,11 (1,97; 2,26) C _{max} 1,48 (1,33; 1,65) (OATP1B1/3-Inhibition)	
Mycophenolatmofetil (1 g Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	↔ Mycophenolsäure AUC 1,08 (0,97; 1,20) C _{max} 0,96 (0,82; 1,12) ↔ Letermovir AUC 1,18 (1,04; 1,32) C _{max} 1,11 (0,93; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Sirolimus ^b (2 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↑ Sirolimus AUC 3,40 (3,01; 3,85) C_{max} 2,76 (2,48; 3,06)</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p> <p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir</p>	<p>Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten engmaschig überwacht werden während PREVYMIS[®] angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Sirolimus sollte entsprechend angepasst werden^c.</p> <p>Die Vollblutkonzentrationen von Sirolimus sollten bei der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin bei Beginn und nach dem Absetzen von Ciclosporin engmaschig überwacht werden.</p> <p>Falls PREVYMIS[®] gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist auch die Fachinformation von Sirolimus zu spezifischen Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Sirolimus mit Ciclosporin zu beachten.</p> <p>Bei Kombination von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin kann der Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus ausgeprägter sein als unter PREVYMIS[®] allein.</p>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↑ Tacrolimus AUC 2,42 (2,04; 2,88) C_{max} 1,57 (1,32; 1,86)</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus sollten engmaschig überwacht werden, während PREVYMIS[®] angewendet, wenn die Anwendungsart geändert und wenn es abgesetzt wird. Die Dosis von Tacrolimus sollte entsprechend angepasst werden^c.</p>
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis)/Letermovir (80 mg zweimal täglich)	<p>↔ Letermovir AUC 1,02 (0,97, 1,07) C_{max} 0,92 (0,84, 1,00)</p>	
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) (0,03 mg)/ Levonorgestrel (LNG) ^b (0,15 mg) Einzeldosis/Letermovir (480 mg täglich)	<p>↔ EE AUC 1,42 (1,32; 1,52) C_{max} 0,89 (0,83; 0,96)</p> <p>↔ LNG AUC 1,36 (1,30; 1,43) C_{max} 0,95 (0,86; 1,04)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Andere Kontrazeptiva mit systemischer Wirkung	Risiko für ↓ Konzentrationen von kontrazeptiven Steroiden	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen anderer oraler kontrazeptiver Steroide vermindern und dadurch deren Wirksamkeit beeinträchtigen. Um einen angemessenen kontrazeptiven Schutz zu gewährleisten, sollten bei oraler Kontrazeption solche Kontrazeptiva gewählt werden, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.
Antidiabetika		
Repaglinid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ oder ↓ Konzentrationen von Repaglinid (CYP2C8-Induktion, CYP2C8- und OATP1B-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Repaglinid erhöhen oder senken (der Nettoeffekt ist nicht bekannt). Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen. Falls PREVYMIS [®] auch gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, ist aufgrund der zusätzlichen OATP1B-Inhibition durch Ciclosporin zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Repaglinid ansteigen. Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen ^c .
Glibenclamid	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentrationen von Glibenclamid (OATP1B1/3-Inhibition, CYP3A-Inhibition, CYP2C9-Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Glibenclamid erhöhen. Eine engmaschige Überwachung der Glucose-Konzentrationen wird während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letermovir, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS [®] mit Ciclosporin ist auch die Fachinformation von Glibenclamid zu spezifischen Dosierungsempfehlungen zu beachten.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Antiepileptika (siehe auch allgemeiner Teil)		
Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Phenytoin (CYP2C9/19-Induktion) ↓ Konzentrationen von Letemovir	Letemovir kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Phenytoin mit PREVYMIS [®] sollten die Phenytoin-Konzentrationen engmaschig überwacht werden. Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letemovir wird eine TDM empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums. Die Verringerung der Konzentration von Letemovir kann zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Warfarin (CYP2C9-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentrationen von Warfarin senken. Bei gemeinsamer Anwendung von Warfarin mit PREVYMIS [®] sollte die International Normalised Ratio (INR) engmaschig überwacht werden werden ^c . Während der ersten beiden Wochen nach Beginn oder Beendigung der Anwendung mit Letemovir wird eine Überwachung empfohlen, sowie bei Änderung der Anwendungsart von Letemovir oder des Immunsuppressivums.
Dabigatran	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Konzentrationen von Dabigatran (intestinale P-gp-Induktion)	Letemovir kann die Plasmakonzentrationen von Dabigatran senken und seine Wirksamkeit vermindern. Aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran ist die gemeinsame Anwendung zu vermeiden. Bei Kombination von PREVYMIS [®] mit Ciclosporin ist Dabigatran kontraindiziert.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Sedativa		
<p>Midazolam (1 mg Einzeldosis i.v.)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)</p> <p>Midazolam (2 mg Einzeldosis oral)/Letermovir (240 mg einmal täglich oral)</p>	<p>↑ Midazolam</p> <p>i.v.:</p> <p>AUC 1,47 (1,37; 1,58)</p> <p>C_{max} 1,05 (0,94; 1,17)</p> <p>oral:</p> <p>AUC 2,25 (2,04; 2,49)</p> <p>C_{max} 1,72 (1,54; 1,92)</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit Midazolam sollte eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden^c. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam kann größer sein, wenn Midazolam oral gemeinsam mit Letermovir in klinischer Dosis gegeben wird, als bei der untersuchten Dosis.</p>
Opioidagonisten		
<p>Beispiele: Alfentanil, Fentanyl</p>	<p>Interaktion nicht untersucht. Erwartet:</p> <p>↑ Konzentrationen von über CYP3A metabolisierten Opioiden</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich mit diesen Arzneimitteln assoziierten Nebenwirkungen wird während einer gemeinsamen Anwendung empfohlen. Eine Dosisanpassung der über CYP3A metabolisierten Opioiden kann erforderlich sein^c (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Eine Überwachung ist auch bei Änderung der Anwendungsart empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin, kann das Ausmaß der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der über CYP3A metabolisierten Opioiden noch größer sein. Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich einer Atemdepression und/oder einer länger anhaltenden Sedierung sollte während der gemeinsamen Anwendung von PREVYMIS[®] mit Ciclosporin und Alfentanil oder Fentanyl erfolgen. Beachten Sie dazu die jeweilige Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Antiarrhythmika		
Amiodaron	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Amiodaron (hauptsächlich CYP3A-Inhibition und CYP2C8-Inhibition oder -Induktion)	Letermovir kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Bei gemeinsamer Anwendung wird eine regelmäßige Überwachung von mit Amiodaron assoziierten Nebenwirkungen empfohlen. Bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®] sollten die Konzentrationen von Amiodaron regelmäßig kontrolliert werden ^c .
Chinidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Konzentration von Chinidin (CYP3A-Inhibition)	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Chinidin erhöhen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte während der Anwendung von PREVYMIS [®] mit Chinidin erfolgen. Beachten Sie dazu die entsprechende Fachinformation (siehe Abschnitt 4.4). ^c
Kardiovaskuläre Arzneimittel		
Digoxin ^b (0,5 mg Einzeldosis)/Letermovir (240 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 0,88 (0,80; 0,96) C _{max} 0,75 (0,63; 0,89) (P-gp-Induktion)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Protonenpumpen-Hemmer		
Omeprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Omeprazol (Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel	Wirkung auf Konzentration ^a Mittelwert (90 % Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit PREVYMIS [®]
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Pantoprazol (vermutlich aufgrund der Induktion von CYP2C19) Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Letermovir	Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von CYP2C19-Substraten senken. Klinische Überwachung und Dosisanpassung können erforderlich sein.
<p>*Diese Tabelle ist nicht vollständig.</p> <p>a: ↓ = Abnahme; ↑ = Anstieg; ↔ = keine klinisch relevante Veränderung</p> <p>b: Einseitig gerichtete Wechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Wirkung von Letermovir auf das gemeinsam angewendete Arzneimittel.</p> <p>c: Beachten Sie die entsprechenden Fachinformationen.</p>		

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

PREVYMIS[®] wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Letermovir in die Muttermilch übertritt.

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren zeigten, dass Letermovir in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abzustillen ist oder die Anwendung von PREVYMIS® zu beenden ist bzw. auf die Anwendung verzichtet wird.

Fertilität

Bei Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Eine irreversible testikuläre Toxizität und eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden bei männlichen Ratten beobachtet, jedoch nicht bei männlichen Mäusen oder männlichen Affen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

PREVYMIS® kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit PREVYMIS® Ermüdung (Fatigue) und Schwindel (Vertigo) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosen mit PREVYMIS® beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS® in Dosen von 720 mg/Tag bis 1440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS®. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Es ist unbekannt, ob eine Dialyse zu einer nennenswerten Eliminierung von PREVYMIS® aus der systemischen Zirkulation führen wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind (1).

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-22: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Um das Niveau der garantierten Sterilität im Produktionsprozess zu verbessern (sterility assurance level, SAL), muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Maßnahmen, die im Protokoll zur Prozessänderung (Post Approval Change Management Protocol, PACMP) zur Entwicklung, Validierung	31. August 2018 (PACMP Schritt 1)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Einreichung nicht veröffentlicht. Die Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels aus Annex IID der Produktinformation von Letemovir werden in Abschnitt 3.4.2 berichtet.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use hat im Zulassungsverfahren nachfolgende Maßnahmen, die sich im aktuellen Risk-Management-Plan widerspiegeln und zur Veröffentlichung im EPAR vorgesehen sind, als bedeutsam klassifiziert und empfohlen (2).

Tabelle 3-23: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen (Effekte auf den Wirkstofftransporter und verschiedene CYP Enzyme)
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Laufende und geplante Studien gemäß des Pharmakovigilanz Entwicklungsplans nach Zulassung

Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht des Pharmakovigilanz Entwicklungsplans nach Zulassung

Studie (Art und Studiennummer)	Zielkriterien	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, gestartet)	Ende der Studie
Klinische Arzneimittelwechsel-wirkungsstudie bzgl. SD/MD Rifampicin (Rimapin) auf Letermovir	Evaluierung des Effekts der Induktion und OATP Inhibierung durch Rifampicin auf Letermovir	Potentiell Risiko von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen durch Induktion, die potentiell zu einer geringeren Konzentration von Letermovir führen können, oder durch OATP Inhibierung, die zu einer erhöhten Konzentration von Letermovir führt.	Geplant	3Q2019
Klinische Arzneimittelwechsel-wirkungsstudie bzgl. des Effekts eines starken P-gp/BCRP Inhibitors auf Letermovir	Evaluierung des potentiellen Effekts einer P-gp/BCRP Inhibierung auf Letermovir-Konzentrationen	Potentiell Risiko von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen durch P-gp/BCRP Inhibierung, die potentiell zu einer erhöhten Konzentration von Letermovir führen kann	Geplant	4Q2019
Protokoll P002: Prophylaxe bei Patienten nach Nierentransplantation	Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Letermovir auf die CMV-Erkrankung bei erwachsenen Hochrisiko (D+R)-Empfängern eines Nierentransplantats	Beurteilung der potentiellen Toxizität auf den Hoden bei Männern, die Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung oder -Erkrankung über 200 Tage hinweg eingenommen haben	Geplant	3Q2023

Tabelle 3-25: Tabellarische Übersicht der zusätzlichen Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung

Studie (Titel, Studiennummer)	Ziele	Fragestellungen zur Wirksamkeits- / Sicherheit	Status	Einreichungsdatum vom Interim- und Abschlussbericht
Protokoll P002- Prophylaxe bei Patienten nach Nierentransplantation	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Prophylaxe einer CMV-Erkrankung mit Letermovir bei erwachsenen Hochrisiko (D+R-) Empfängern eines Nierentransplantats	Wirksamkeit der Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung/ Erkrankung über einen Zeitraum von 200 Tagen mit Letermovir bei Hochrisikopatienten	Geplant	3 Q 2023

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II) von PREVYMIS[®] (Stand: Dezember 2017) und dem aktuellen RMP von PERVYMIS[®] entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II): PREVYMIS[®]. Stand: Dezember 2017.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Risk Management-Plan (RMP): PREVYMIS[®]. Stand: Dezember 2017.