

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maribavir (Livtency®)

Takeda GmbH

Modul 3 A

*Refraktäre CMV-Infektion und/oder -Erkrankung (mit oder
ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT*

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

Stand: 24.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Unterschiede zwischen einer CMV-Infektion/Reaktivierung und CMV-Erkrankung	17
Tabelle 3-2: Risikostratifizierung nach CMV-Serostatus bei SOT und HSCT	18
Tabelle 3-3: Antivirale Mittel zur Erstlinien-Therapie einer CMV-Infektion oder – Erkrankung	23
Tabelle 3-4: Nebenwirkungsprofil antiviraler Arzneimittel zur CMV-Behandlung im Vergleich gemäß Fachinformation	27
Tabelle 3-5: Anzahl an Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben (1. Schritt, für die Jahre 2016 – 2021, 2022 geschätzt)	34
Tabelle 3-6: Zur Selektion von HSCT und SOT verwendete Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS Codes)	35
Tabelle 3-7: Altersverteilung von Empfängern einer HSCT oder SOT nach InEK Datenbrowser	35
Tabelle 3-8: Anzahl an erwachsenen Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben (1. Schritt, für die Jahre 2016 – 2021, 2022 geschätzt)	36
Tabelle 3-9: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die nach HSCT oder SOT eine CMV-Infektion oder -Erkrankung entwickeln (2. Schritt a., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahre geschätzt)	37
Tabelle 3-10: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird (2. Schritt b., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)	38
Tabelle 3-11: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen (3. Schritt a., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)	40
Tabelle 3-12: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die aufgrund von Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) nicht auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen (3. Schritt b., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)	41
Tabelle 3-13: Prognose der Zielpopulationsgröße von Maribavir für die Jahre 2023, 2024, 2025, 2026 und 2027	43
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-16: Literaturüberblick – Einfluss von CMV-Infektion und Viruslast auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)	47

Tabelle 3-17: Literaturüberblick – Einfluss der CMV-Erkrankung auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation).....	51
Tabelle 3-18: Literaturüberblick – Einfluss von Refraktärität und/oder Resistenz der CMV-Infektion oder -Erkrankung auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)	52
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-23: Maribavir: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform, Packung zu 28 Tabletten.....	68
Tabelle 3-24: Maribavir: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform, Packung zu 56 Tabletten.....	68
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-29: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln	82
Tabelle 3-30: Unter Maribavir beschriebene Nebenwirkungen.....	87
Tabelle 3-31: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (RMP Vers. 0.5 nach Tabelle V.3 Summary table of pharmacovigilance activities and risk minimization activities by safety concern).....	92
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturelle Komponenten des Cytomegalievirus (CMV).....	13
Abbildung 2: Schematischer Replikationszyklus des CMV in einer menschlichen Wirtszelle.	15
Abbildung 3: Fallzahlen HSCT in Deutschland, 2011 bis 2021.....	33
Abbildung 4: Transplantierte Organe in Deutschland, 2016 bis 2021.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegalievirus auch Zytomegalievirus
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CYP	Cytochrom P450
DRST	Deutsches Register Stammzelltransplantation
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease, terminale Niereninsuffizienz
EU	Europäische Union
FOS	Foscarnet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCV	Ganciclovir
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft Versus Host Disease
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IAT	Investigator Assigned Treatment / Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LTV	Letermovir
MBV	Maribavir
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	Randomized Controlled Trial
RHD	Recommended Human Dose

Abkürzung	Bedeutung
RMP	EU-Risk-Management-Plan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOT	Solid Organ Transplantation/ Transplantation solider Organe
VGCV	Valganciclovir

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Maribavir ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und

Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. (1).

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drug) hat Maribavir am 18.12.2007 (Orphan Designation Number EU/3/07/519) und am 07.06.2013 (Orphan Designation Number EU/3/13/1133) durch die Europäische Kommission den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden erhalten (2-5). Der Status wurde der European Medicines Agency (EMA) am 16.09.2022 für beide Designationen durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigt (2, 3, 5).

Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs mit der Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der zulassungsbegründenden Studie erfolgt.

In der zulassungsbegründenden Studie SHP620-303 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Maribavir mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (investigator-assigned treatment, IAT) unter Auswahl von Ganciclovir (GCV), Valganciclovir (VGCV), Foscarnet (FOS) oder Cidofovir (CDV) verglichen, siehe die detaillierte Studienbeschreibung in Modul 4 dieses Dossiers. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Maribavir wird gegenüber der IAT der Studie SHP620-303 quantifiziert.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Maribavir um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V auf der Grundlage der zulassungsbegründenden Studie bestimmt (6).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 27.03.2019 statt (Beratungsanforderung 2019-B-015/016) (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 4. 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 Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Maribavir entnommen (1). Zur Beschreibung des Orphan Drug-Status von Maribavir wurden die Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product für beide Orphan Drug Designations sowie der Orphan Maintenance Assessment Report herangezogen (2, 3, 5). Die Informationen zum Beratungsgespräch stammen aus der finalen Niederschrift des G-BA (7).

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. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.
2. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product - Orphan designation number: EU/3/07/519 - Orphan Condition: Prevention of cytomegalovirus (CMV) disease in patients with impaired cell mediated immunity deemed at risk. 2022.
3. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product - Orphan designation number: EU/3/13/1133 - Orphan condition: Treatment of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell mediated immunity. 2022.

4. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009.
5. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Livtency (maribavir). 2022.
6. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 2019. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-015/016 Maribavir zur Behandlung von CMV-Infektionen. 2019.

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

Das humane Cytomegalievirus (CMV) ist ein weitverbreitetes, Beta-Herpesvirus vom Typ 5. Eine CMV-Infektion ist bei gesunden, immunkompetenten Personen üblicherweise harmlos, kann allerdings bei immungeschwächten Personen schwerwiegende und sogar tödliche Folgen haben (siehe auch den Abschnitt „Krankheitslast durch CMV-Infektion und -Erkrankung“). Der Aufbau des CMV ist in Abbildung 1 dargestellt. Das CMV hat eine doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA), die von einem Kapsid umgeben ist. An das Kapsid schließt eine Proteinschicht an, die als Tegument bezeichnet wird. Den äußeren Abschluss eines CMV-Partikels bildet eine Lipidmembran, in die verschiedene virale Glykoproteine eingelagert sind (1). Es gibt verschiedene Virusstämme, die sich genotypisch unterscheiden und gegen die das menschliche Immunsystem unterschiedliche Antikörper bildet, aber nur einen CMV-Serotyp. Menschen können sich mit verschiedenen CMV-Genotypen infizieren, allerdings ist die klinische Bedeutung der unterschiedlichen CMV-Stämme bisher noch nicht eindeutig geklärt (2, 3).

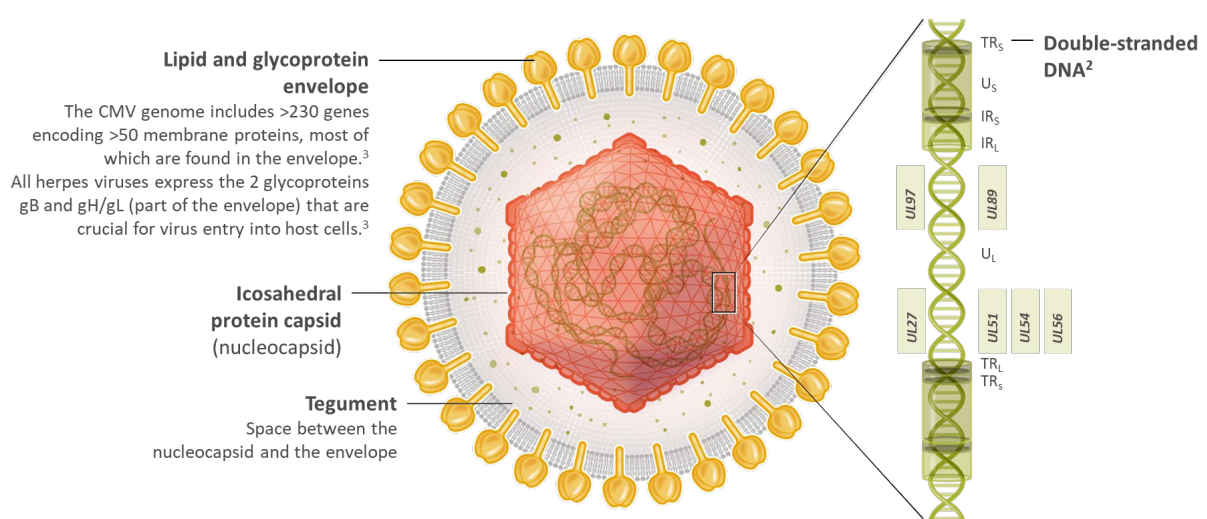


Abbildung 1: Strukturelle Komponenten des Cytomegalievirus (CMV). Das CMV ist umgeben von einer Lipid- und Glykoproteinhülle. Die Hülle umschließt den als Tegument bezeichneten

Raum zwischen dem Kapsid und der Hülle. Im Zentrum des Virus befindet sich das in Rot dargestellte Kapsid, in dem sich die in Grün dargestellte virale DNA befindet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Modifiziert nach (4)

Das CMV kann mittels Serologie bei 30-90 % der Bevölkerung in Industrieländern nachgewiesen werden (5). In Deutschland geht man davon aus, dass ca. 50-60 % der erwachsenen Bevölkerung infiziert ist (6) und dass die Infektionsrate ca. 1 % pro Jahr beträgt (7, 8). Das Virus wird über Körperflüssigkeiten von Mensch zu Mensch übertragen. Übertragungswege umfassen z. B. das Stillen, Küssen, Sexualkontakt sowie den Erhalt von Blutprodukten aber auch Organ- oder Stammzelltransplantationen. Darüber hinaus kann eine kongenitale CMV-Infektion in utero erfolgen (9).

CMV-Primärinfektion und latente CMV-Infektion

Grundsätzlich wird zwischen einer CMV-Primärinfektion und einer latenten CMV-Infektion unterschieden. Bei einer Primärinfektion, die auch als aktive oder lytische Infektion bezeichnet wird, können virale DNA bzw. Proteine im Blut oder Gewebe nachgewiesen werden. Abbildung 2 verdeutlicht den Replikationszyklus des CMV. Eine Primärinfektion kommt unter natürlichen Umständen durch den Kontakt des Virus mit Epithelzellen der oralen bzw. genitalen Mukosa zustande, kann aber auch durch Transplantation infizierter Organe oder Stammzellen erfolgen. Nach dem Durchdringen der Zellmembran migriert das Nukleokapsid des Virus in den Zellkern der befallenen Zelle. Die virale DNA wird dort durch zelleigene Mechanismen repliziert und neu verkapselt. Anschließend verlassen die viralen Kapside durch Exozytose die befallene Zelle (4). Von dort aus breitet sich das Virus über lytische Infektion ohne bekannte Einschränkungen auf Zelltypen und Gewebe im Körper aus (10). Während der Inkubationszeit von vier bis sechs Wochen nach einer Primärinfektion wehren die körpereigenen T-Zellen immunkompetenter Betroffener das Virus weitgehend ab, indem sie die Apoptose infizierter Zellen induzieren. Bei immunkompetenten Menschen treten üblicherweise keine oder nur milde, grippeähnliche Symptome auf (2, 4).

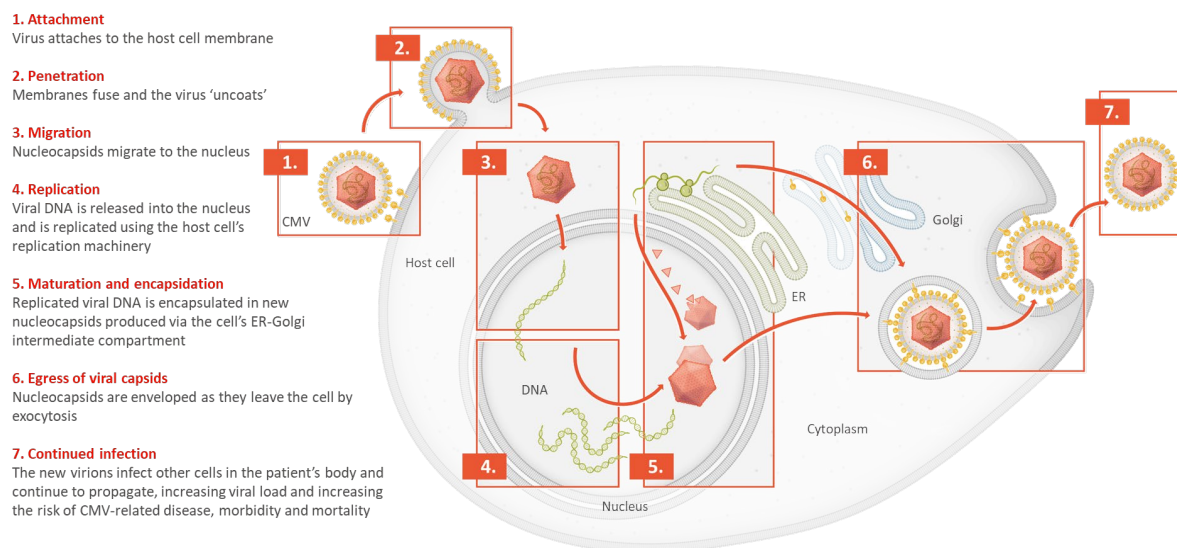


Abbildung 2: Schematischer Replikationszyklus des CMV in einer menschlichen Wirtszelle. Der Lebenszyklus des CMV in einer menschlichen Wirtszelle lässt sich in die dargestellten Stadien unterteilen: (1) Anlagerung (Attachment), (2) Membranfusion, Eintritt von Kapsid und Tegument Proteinen in die Wirtszelle (Penetration), (3) Wanderung des Kapsids in den Zellkern (Migration), (4) Replikation viraler DNA (Replication), (5) Proteinexpression, Reifung und Kapsid Formation (Maturation and encapsidation), (6) Kapsid Umhüllung und Exozytose der Virionen (Egress of viral capsids), (7) Fortlaufende Infektion (Continued infection). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Modifiziert nach (4)

Wie auch alle anderen Herpesviren verbleibt das CMV nach durchgestandener Primärinfektion ein Leben lang im Wirtsorganismus und verursacht bei immunkompetenten Betroffenen keine weiteren Symptome. Serologisch können danach weiterhin spezifische CMV-Antikörper nachgewiesen werden, die Patienten werden, als CMV-seropositiv bezeichnet und man spricht von einer latenten CMV-Infektion. Während der latenten Infektion findet keine nachweisbare Virusreplikation statt, es wird jedoch eine geringe Anzahl viraler Gene exprimiert. Bei einer latenten CMV-Infektion besteht ein Leben lang das potenzielle Risiko einer CMV-Reaktivierung. Während einer aktiven Infektion mit nachweisbarer Virusreplikation und zirkulierendem Virusgenom, also einer CMV-Primärinfektion oder einer CMV-Reaktivierung, sind die Patienten als infektiös zu erachten (11).

CMV-Infektion und CMV-Erkrankung

Im vorliegenden Dossier wird der Begriff „CMV-Infektion“ bei Patienten mit nachweisbarer Viruslast verwendet, wohingegen der Begriff „CMV-Erkrankung“ für das symptomatische CMV-Syndrom und die symptomatische CMV-Organmanifestation verwendet wird (siehe Tabelle 3-1 für eine Gegenüberstellung der Kernmerkmale der CMV-Infektion und CMV-Erkrankung). Weiterhin beinhaltet der Ausdruck CMV-Infektion soweit nicht anders ausgeführt die CMV-Primärinfektionen und die CMV-Reaktivierungen. Es ist hervorzuheben,

dass sowohl die CMV-Infektion als auch die CMV-Erkrankung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind, wie im Folgenden ausgeführt wird.

Insbesondere sind Patienten nach einer soliden Organtransplantation (solid organ transplantation; SOT) oder einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion oder -Erkrankung ausgesetzt, da sie mit immunsuppressiver Medikation behandelt werden bzw. das spezifische Immunsystem nach einer HSCT noch nicht vollständig rekonstituiert ist.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur die allogene HSCT von Bedeutung, im Folgenden bezieht sich HSCT immer auf allogene HSCT.

Das spezifische Risiko für eine CMV-Primärinfektion oder CMV-Reaktivierung wird primär durch den CMV-Serostatus von Spender- und Empfänger bedingt und unterscheidet sich für die HSCT und SOT, wie im nachfolgenden Abschnitt „Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung bei Empfängern eines Transplantats“ im Detail ausgeführt wird.

Auch wenn nicht zwangsläufig selbst symptomatisch, verschlechtert eine unkontrollierte CMV-Infektion die Prognose der Patienten nach HSCT oder SOT deutlich (12-15). Das Auftreten einer CMV-Infektion korreliert mit einer eingeschränkten Graft Funktion (16) und einer höheren Wahrscheinlichkeit für den Verlust des Transplantats (17), wobei eine späte CMV-Infektion (>6 Monate nach Transplantation) mit einem höherem Risiko für eine CMV-Erkrankung und dem Verlust des Transplantats assoziiert ist, in der Studie von Ono et al., 2019, beispielsweise eine Verlustrate von 11,6% vs. 3,6% nach Nierentransplantation (18). Darüber hinaus ist das Auftreten einer CMV-Infektion nach HSCT oder SOT mit einem erhöhten Risiko für eine opportunistische Infektion verbunden (19, 20) und wird mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert, siehe Tabelle 3-16 (20-24).

CMV-Primärinfektion, -Reinfektion oder -Reaktivierung können alle zur CMV-Erkrankung führen, die als Sammelbegriff der verschiedenen klinischen oder symptomatischen Manifestationen der CMV-Infektion verstanden werden und schwerwiegende Folgen haben können (25, 26). Das Auftreten von CMV-Erkrankungen wird insbesondere mit einer hohen Viruslast und Anstiegskinetik in Verbindung gebracht (23, 27, 28). Dabei kann es neben einem CMV-Syndrom, welches durch unspezifische Krankheitserscheinungen wie z. B., Fieber, Anorexie, Unwohlsein, Leukopenie und Thrombozytopenie, sowie erhöhte Aminotransferasewerte gekennzeichnet ist (29), auch zur Entwicklung einer CMV-Organerkrankung kommen. Letztere kann ein oder mehrere Organe befallen und je nach Organ z. B. Hepatitis (Leber), Nephritis (Niere), Pneumonie (Lunge), gastrointestinale Infektionen (Magen-Darm-Trakt), Myokarditis (Herzmuskel) oder Retinitis (Netzhaut) umfassen. Bei Patienten, die sich einer SOT unterziehen, ist der Magen-Darm-Trakt am häufigsten betroffen (30), wohingegen bei Patienten nach HSCT die Pneumonie die häufigste Manifestation einer CMV-Erkrankung darstellt (31, 32). CMV-Organerkrankungen sind insgesamt mit einer erheblichen Morbidität und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert und können im ungünstigsten Fall direkt zum Tod der betroffenen Patienten führen, siehe Tabelle 3-17 (25, 26, 31, 33).

Prinzipiell können CMV-Infektion bzw. -Erkrankung sowohl unmittelbar, d. h. 1-6 Monate nach einer SOT bzw. HSCT, als auch später (> 6 Monate) erfolgen. Man unterscheidet entsprechend zwischen der frühen bzw. späten („early“ bzw. „late“) CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung nach Transplantation. Eine späte CMV-Infektion ist im Vergleich zu einer frühen CMV-Infektion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Organmanifestation und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert mit einer höheren Verlustrate von Transplantaten verbunden, siehe Tabelle 3-16 (18, 33). Eine CMV-Primärinfektion kann naturgemäß zu jedem beliebigen Zeitpunkt auftreten.

Bleibt eine CMV-Infektion, -Reaktivierung bzw. -Erkrankung, gemessen anhand der Viruslast im Blut, trotz einer antiviralen Therapie, länger als 2 Wochen bestehen, gilt sie als refraktär (34). Eine refraktäre CMV-Infektion bzw. -Erkrankung kann u. a. durch eine inadäquat dosierte CMV-Therapie oder durch eine mutationsbedingte Resistenz gegenüber einer antiviralen Therapie entstehen (34). Die Refraktärität der CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) bildet das Kernmerkmal der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 3-1: Unterschiede zwischen einer CMV-Infektion/Reaktivierung und CMV-Erkrankung

CMV-Infektion/Reaktivierung	CMV-Erkrankung
Nachweis von CMV-Antigenen oder CMV-Nukleinsäuren im Gewebe oder in einer Körperflüssigkeit, insbesondere im Blut (CMV-Infektion). Nicht zwangsläufig selbst symptomatisch; nur ein Teil der Patienten mit CMV-Infektion entwickelt im Verlauf eine symptomatische CMV-Erkrankung. Kann bei immunsupprimierten Patienten nach einer Transplantation unbehandelt schnell zu einer CMV-Organerkrankung mit schwerwiegenden Folgen führen, ist unkontrolliert selbst mit einer schlechten Prognose nach Transplantation verbunden. Das Ziel der CMV-Therapie immunsupprimierter Patienten nach einer Transplantation besteht in der Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze, um die Infektion zu kontrollieren und das Fortschreiten hin zu einer CMV-Erkrankung zu verhindern.	CMV-Syndrom: unspezifische Krankheitssymptome wie z. B. Fieber, Anorexie, Unwohlsein, Myalgie häufig in Zusammenhang mit Leuko- und/oder Thrombozytopenie. Zusätzlich muss ein CMV-Nachweis im Blut vorliegen. Das CMV-Syndrom wird überwiegend in Empfängern einer SOT diagnostiziert, da eine ausreichende Abgrenzung von mit der Transplantation assoziierten Symptomen bei Empfängern einer HSCT schwierig ist. CMV-Organerkrankung: kann ein oder mehrere Organe befallen und ist mit organspezifischen Symptomen verbunden. Die diagnostischen Kriterien der CMV-Organerkrankungen unterscheiden sich je nachdem, welches Organ beteiligt ist. Nachweis vorzugsweise mittels Immunhistochemie durch Biopsie, da ein negativer CMV-DNA Nachweis im Blut eine Organerkrankung nicht zwangsläufig ausschließt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (11, 35)	

Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung bei Empfängern eines Transplantats

Das spezifische Risiko oder die Wahrscheinlichkeit einer CMV-Infektion, -Reaktivierung bzw. -Erkrankung nach SOT oder HSCT hängt in erster Linie vom CMV-Serostatus von Spender und Empfänger ab (siehe Tabelle 3-2). Prinzipiell besteht bei allen CMV-seronegativen Empfängern eines Organ- oder Stammzelltransplantats, d. h. bei Patienten, die

bislang nicht mit CMV infiziert waren, das Risiko einer CMV-Primärinfektion. Bei CMV-seropositiven Empfängern besteht im Rahmen einer SOT oder HSCT wiederum das Risiko der Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion aufgrund der fehlenden spezifischen Immunkompetenz.

Tabelle 3-2: Risikostratifizierung nach CMV-Serostatus bei SOT und HSCT

CMV-Serostatus		Risikostratifizierung	
Spender	Empfänger	SOT	HSCT
negativ	negativ	niedrig	niedrig
negativ	positiv	mittel	hoch
positiv	positiv	mittel	mittel
positiv	negativ	hoch	mittel
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Modifiziert nach (11)			

CMV-seronegative Empfänger eines soliden Organs von einem CMV-seropositiven Spender stehen unter dem höchsten Risiko für eine CMV-Primärinfektion einschließlich –Erkrankung und ihrer Folgen, da ihr supprimiertes Immunsystem naiv gegenüber CMV ist (36, 37). Dies verdeutlichen zahlreiche Ergebnisse klinischer Studien. So wurde z. B. bei CMV-seronegativen Empfängern einer Niere eines CMV-seropositiven Spenders eine signifikant höhere Anzahl an Transplantatabstoßungen und Todesfällen im Vergleich zu CMV-seronegativen Empfängern einer Niere eines CMV-seronegativen Spenders beobachtet (38). Eine weitere Studie zeigte die höchste 1-Jahres-Inzidenz der CMV-Erkrankung von 19,2 % bzw. 31,3 % unter CMV-seronegativen Empfängern von Nieren- bzw. Lungentransplantaten von CMV-seropositiven Spendern (39). Die Inzidenz der CMV-Erkrankung war in einer weiteren Studie mit 26,6 % am höchsten bei CMV-seronegativen Empfängern einer Lunge eines CMV-seropositiven Spenders (40).

Im Falle einer HSCT stehen wiederum CMV-seropositive Empfänger von Stammzellen eines CMV-seronegativen Spenders unter dem höchsten Risiko für eine CMV-Erkrankung, da die transplantierten blutbildenden Stammzellen zunächst keine CMV-spezifischen T-Zellen bilden. Folglich ist der Patient der Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion schutzlos ausgesetzt (41). Aus diesem Grund entwickeln ohne eine prophylaktische CMV-Behandlung ca. 80 % aller CMV-seropositiven Empfänger eine CMV-Infektion/Reaktivierung nach einer HSCT ausgehend von einem CMV-seronegativen Spender (42). Dies entspricht einem ca. zweifach erhöhten Risiko im Vergleich zu dem Erhalt von Stammzellen eines CMV-seropositiven Spenders (43). Der positive CMV-Serostatus wird entsprechend als ein Surrogat für eine ungünstige Prognose hinsichtlich der Mortalität nach HSCT angesehen (11).

Das geringste Gesamtrisiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung haben CMV-seronegative Empfänger eines Transplantats von einem CMV-seronegativen Spender. Nach

einer SOT liegt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung bei solchen Fällen bei ca. 1 %. Bei diesen Patienten kann die nachträgliche CMV-Erkrankung durch Fehlbestimmung des CMV-Serostatus oder durch eine transplantationsunabhängige Primärinfektion bedingt sein (11).

Neben dem CMV-Serostatus des Spenders und Empfängers sind der Immunstatus und das Ausmaß der Immunsuppression auf Empfängerseite wichtige Risikofaktoren. Je stärker das Immunsystem unterdrückt wird, desto größer ist das Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung (44). So haben z. B. Patienten, die sich einer Transplantation von Lunge und Dünndarm unterziehen, das höchste Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung, da diese Organe eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr ausüben und somit eine stärkere Immunsuppression notwendig ist als z. B. bei der Transplantation von Leber und Herz, für die ein intermediäres Risiko beschrieben wurde. Empfänger eines Nierentransplantats haben das im Vergleich niedrigste Risiko (11, 44). Bei Empfängern einer HSCT sind zusätzlich die unzureichende Übereinstimmung von genetischen Merkmalen zwischen Spender und Empfänger, fortgeschrittenes Alter, die Nutzung von Stammzellen aus Nabelschnurblut, das Regime der Konditionierungstherapie, ein Transplantat mit unzureichender Menge an T-Zellen und eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease, GVHD) bedeutsame Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung und folglich einer CMV-Erkrankung (45, 46).

CMV-Diagnostik bei Transplantationspatienten

Eine latente CMV-Infektion kann mittels Serologie nachgewiesen werden. Dies erfolgt üblicherweise über einen Immunglobulin-G-Test vor der Transplantation. Durch die Testung des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger wird entsprechend das Risikoprofil für eine CMV-Infektion oder –Reaktivierung ermittelt (47).

Nach der Transplantation wird die CMV-Last im Rahmen der Verlaufskontrolle regelmäßig, und im Falle einer HSCT in zumindest wöchentlichen Abständen über die ersten 100 Tage gemessen. Danach kann eine monatliche Bestimmung der CMV-Last fortgeführt werden. (11). Eine ähnliche engmaschige Überwachung sollte auch nach einer SOT vorgenommen werden. Eine serologische Untersuchung eignet sich für die Verlaufskontrolle nicht, da bei immunsupprimierten Patienten die Serokonversion verzögert abläuft oder ganz ausbleiben kann. Als Goldstandard für den Nachweis und die Quantifizierung der Viruslast hat sich die Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) in Blutproben etabliert (11). Eine Verdreifachung der Viruslast im Blut ($\geq 0,5 \log_{10}$) wird als klinisch signifikanter Schwellenwert für die Beschleunigung der Virenreplikation gewertet (11, 48). Die regelmäßige Quantifizierung der Viruslast ist essentiell für eine konkrete Therapieempfehlung und zur späteren Überprüfung der Therapiewirksamkeit (11).

In bestimmten Fällen kann eine CMV-Organerkrankung vorliegen, ohne dass CMV-DNA über PCR im Blut nachweisbar ist. Bei Verdacht auf eine CMV-Organerkrankung oder gar Transplantatabstoßung kann in solchen Fällen zusätzlich eine Biopsie des entsprechenden Organs zum immunhistochemischen Nachweis von CMV-Antigen und der Organschädigung durchgeführt werden (11).

Besteht der Verdacht auf eine Resistenz gegenüber einer antiviralen Medikation kann eine phänotypische Bestätigung durch Sequenzierung vorgenommen werden (49). Mehr als 90 % der resistenten CMV-Isolate von behandelten Patienten tragen Mutationen im UL97-Protein; die restlichen Isolate tragen Mutationen in der DNA-Polymerase oder in beiden Proteinen (11). Eine Resistenz erfordert einen Therapiewechsel und erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Transplantationspatienten, siehe Tabelle 3-18 (48, 50, 51).

Krankheitslast durch CMV-Infektion und -Erkrankung

Eine CMV-Erkrankung, wie auch eine selbst nicht zwangsläufig symptomatische CMV-Infektion, ist bei Patienten, die sich einer SOT oder HSCT unterzogen haben, mit einer hohen Morbidität und Sterblichkeit assoziiert (12-15, 33, 52, 53). Dabei scheint ein Zusammenhang zwischen der Viruslast im Blut und der Letalität zu bestehen. So befand eine australische Studie, dass Patienten die nach einer Nierentransplantation eine höhere CMV-Viruslast ($> 381,4$ IU/ml) aufwiesen, eine signifikant höhere Sterblichkeit hatten als Patienten mit niedriger Viruslast ($< 39,5$ IU/ml) (24). Auch in HSCT-Patienten ist die Letalität bei Vorliegen einer CMV-Infektion signifikant erhöht (20, 22). Insbesondere die CMV-Organerkrankung birgt ein hohes Sterberisiko für die Patienten, wie z. B. in zwei großen retrospektiven gematchten Kohortenstudien in Frankreich gezeigt wurde (SOT, N=20.473; HSCT, N=4.884). Für Empfänger einer SOT wurden eine Sterblichkeitsrate von 7,12 % mit CMV-Erkrankung im Vergleich zu 2,84 % ohne CMV-Erkrankung innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation und von 5,3 % mit CMV-Erkrankung im Vergleich zu 1,33 % ohne CMV-Erkrankung innerhalb der Monate 4 bis 24 nach Transplantation berichtet (25). Die Studie zeigte weiterhin deutliche Unterschiede in den Sterblichkeitsraten in Abhängigkeit des transplantierten Organs mit der höchsten 3-Monats-Sterblichkeit mit CMV-Erkrankung von 25 % bei Empfängern einer Lungentransplantation und der niedrigsten für Empfänger einer Nierentransplantation von 2,57 %. Für HSCT wurde eine stationäre 1-Jahres Mortalitätsrate nach Transplantation von 37,0 % mit CMV-Erkrankung im Vergleich zu 22,1 % ohne CMV-Erkrankung berichtet (26), siehe Tabelle 3-17.

Zudem ist das Risiko für eine Abstoßung des Transplantats bei einer CMV-Infektion erhöht. Dies wurde z. B. für Patienten mit einer CMV-Infektion nach einer Nierentransplantation (17) oder einer HSCT (16) beobachtet, siehe Tabelle 3-17.

Auch treten bei SOT- oder HSCT-Patienten mit einer CMV-Infektion vermehrt opportunistische Infektionen auf (54). Hierzu zählen u. a. schwerwiegende bakterielle oder Pilzinfektionen, die Epstein-Barr-Virus-Infektion, eine Infektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus und dadurch bedingte Pneumonie, Parainfluenza-Pneumonie, Adenovirus-Erkrankung, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie sowie durch humanes Herpesvirus verursachte Enzephalitis und Toxoplasmose. CMV-Patienten mit opportunistischen Infektionen haben eine höhere Mortalitätsrate als Patienten ohne Infektionen, Tabelle 3-16 (19, 20).

Krankheitslast bei refraktärer CMV-Infektion und -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz)

Eine Refraktärität gegenüber der CMV-Behandlung, d. h. ein unzureichendes Ansprechen auf die antivirale Behandlung, erhöhen die Krankheitslast der Patienten zusätzlich. Sie

verschlechtern die Prognose der Patienten hinsichtlich Morbidität und Mortalität und bedingen einen Therapiewechsel, der aufgrund der aktuell verfügbaren Therapieoptionen patientenindividuell jedoch nur eingeschränkt möglich ist (siehe hierzu auch den Abschnitt „CMV-Prophylaxe und CMV-Therapie nach einer Transplantation“). Insgesamt gilt die Prognose von Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) als äußerst ungünstig:

Eine Studie mit SOT- und HSCT-Patienten mit einer nachgewiesenen Resistenz gegenüber der CMV-Behandlung berichtete z. B. eine Mortalitätsrate von 40 % (SOT) und 67 % (HSCT) nach Beginn einer Zweitlinien-Therapie (55). In einer weiteren Studie betrug die Mortalitätsrate bei SOT-Patienten mit einer Resistenz gegenüber der CMV-Behandlung 11 %, bei Patienten ohne Resistenz dagegen nur 1 % (50). Auch für HSCT-Patienten gibt es Hinweise auf eine schlechtere Prognose bei Vorliegen einer refraktären CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz). So war in einer Studie die Nicht-Rückfall-Mortalität bei Patienten mit refraktärer CMV-Infektion nach 100 Tagen im Vergleich zu Patienten ohne refraktäre CMV-Infektion signifikant erhöht (56). Eine weitere Studie beobachtete nach einem Jahr eine signifikant höhere Nicht-Rückfall-Mortalität bei Therapieversagern im Vergleich zu Patienten, die hinreichend auf die Behandlung angesprochen hatten (21). Darüber hinaus existieren auch Studien, die ein erhöhtes Sterberisiko für HSCT-Patienten bei Vorliegen einer Ganciclovir (GCV)-Resistenz berichten (55, 57), siehe Tabelle 3-18.

CMV-Prophylaxe und CMV-Therapie nach einer Transplantation

Zur frühzeitigen Vermeidung einer CMV-Erkrankung bei Transplantationspatienten bestehen die Möglichkeiten der prophylaktischen oder der präemptiven Therapiestrategie. Grundsätzlich gilt, dass wenn Spender, Empfänger oder beide Beteiligte CMV-seropositiv sind, eine dieser beiden Therapiestrategien eingesetzt werden sollte, um eine CMV-Reaktivierung früh zu detektieren bzw. zu unterbinden und den Ausbruch einer CMV-Erkrankung zu verhindern. Lediglich wenn der Spender und der Empfänger CMV-seronegativ sind, kann auf diese Therapiestrategien verzichtet werden (11). Die Wahl einer prophylaktischen oder präemptiven Therapiestrategie hängt u. a. von dem CMV-Serostatus und damit vom Risikoprofil des Spenders und Empfängers, der Art der Transplantation, und bei der SOT von dem transplantierten Organ ab (48). Allerdings gibt es nicht für jedes Organ und jedes Risikoprofil eindeutige Richtlinien, weshalb ein heterogenes teilweise Zentrum-spezifisches Vorgehen angenommen werden kann (11).

Prophylaktische Therapiestrategie

Als CMV-Prophylaxe wird die vorsorgliche Gabe antiviraler Mittel ohne nachgewiesene, aktive CMV-Infektion bezeichnet. Die CMV-Prophylaxe beginnt je nach eingesetztem Wirkstoff direkt nach der Transplantation bis ca. 10 Tage nach der Transplantation und wird über einen definierten Zeitraum fortgesetzt (48, 58). Sie kann aber auch zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. nach erfolgreicher CMV-Behandlung eingesetzt werden. Unter Prophylaxe ist eine regelmäßige Erfassung der CMV-DNA in der Regel nicht notwendig. Nach dem Absetzen der Prophylaxe sollten die Patienten jedoch ein- bis zweimal im Monat sechs Monate lang getestet werden, um das Auftreten einer späten CMV-Infektion bzw. -Erkrankung frühzeitig zu

identifizieren und zu verhindern (11). Diese kommt im Vergleich zu einer präemptiven Behandlung häufiger im Rahmen der Prophylaxe vor, wohingegen die frühe CMV-Infektion unter prophylaktischer Behandlung selten vorkommt. Durch den längeren Therapiezeitraum im Rahmen der Prophylaxe ist der Selektionsdruck auf das Virus erhöht, wodurch sich Resistenzen gegen die gewählte Behandlung bilden können (11).

In Deutschland sind die Arzneimittel GCV und VGCV zur CMV-Prophylaxe bei Empfängern eines Organs zugelassen (59, 60). VGCV ist jedoch nur für die CMV-Prophylaxe von CMV-seronegativen Empfängern eines Organs eines CMV-seropositiven Spenders angezeigt (59). Zusätzlich ist Valaciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung nach Organtransplantation zugelassen (61), spielt jedoch in der klinischen Praxis praktisch keine Rolle (11).

Bei Empfängern eines Stammzelltransplantats sind in Deutschland Letermovir (LTV) und GCV zur CMV-Prophylaxe zugelassen. LTV ist jedoch nur für die Behandlung von CMV-seropositiven Empfängern nach einer HSCT indiziert (58, 60).

Weiterhin ist CMV-spezifisches Immunglobulin vom Menschen zur Prophylaxe klinischer Manifestationen einer CMV-Infektion zugelassen (62).

Erstlinien-Therapie (bei präemptiver Therapiestrategie oder bei Durchbruch unter bzw. nach prophylaktischer Behandlung)

Die Erstlinien-Therapie beschreibt die Behandlung einer CMV-Infektion/Reaktivierung die trotz prophylaktischer Behandlung oder danach auftritt oder die Behandlung im Rahmen einer präemptiven Therapiestrategie. Bei einer präemptiven Therapiestrategie wird nach dem Überschreiten eines Schwellenwerts an viraler DNA im Blut eine antivirale Behandlung initiiert. Hierfür ist die regelmäßige Quantifizierung der Viruslast mittels PCR während der ersten 3-6 Monate nach der Transplantation essentiell und sollte zumindest in wöchentlichen Abständen über die ersten 100 Tage nach einer HSCT gemessen werden, danach einmal monatlich (11). Einen allgemein gültigen Schwellenwert zur Einleitung einer präemptiven Therapie gibt es nicht. Dies ist auf die Heterogenität hinsichtlich der verwendeten Tests und Laborstandards in unterschiedlichen Kliniken zurückzuführen (48). Die Angaben aus der Fachliteratur verdeutlichen den fehlenden Konsens. So wurde z. B. im Rahmen klinischer Studien eine präemptive Therapie oft bei Überschreitung eines Schwellenwerts von ca. 581 IU/ml gestartet, oder aber bei Vorliegen zweier aufeinanderfolgender Positivbefunde, wenn die Viruslast bei >581 IU/ml lag (63-65). Es lassen sich jedoch auch deutlich geringere Schwellenwerte für die Initiierung der Therapie finden, z. B. ca. 137 IU/ml für Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung bzw. ca. 300 IU/ml für Patienten mit einem niedrigen Risiko (66). Der für die Initiierung der präemptiven Therapie festzulegende optimale Schwellenwert ist in hohem Maße vom Risikoprofil der Patienten abhängig (48). Folglich wird in einer internationalen Leitlinie empfohlen, Schwellenwerte nach Maßgabe der lokalen Zentren zu verwenden. Allgemein gilt eine Verdreifachung ($\geq 0,5 \log_{10}$) der Viruslast im Blut als kritischer Wert und als spätester Indikator für die Therapieeinleitung (11, 48). Dies ist durch eine positive Korrelation zwischen der Kinetik des Anstiegs der

Viruslast und dem Auftreten einer CMV-Erkrankung begründet (27). Eine begonnene präemptive Therapie (Erstlinien-Therapie) wird für mindestens 14 Tage fortgeführt, oder bis keine CMV-DNA mehr nachweisbar ist. Hierfür gilt der Schwellenwert von 137 IU/ml im Blut (48). Dieser Wert gilt als Prädiktor für eine erfolgreiche Behandlung (67) und entspricht der unteren Quantifizierungsschwelle der Viruslast im Blut bei gängigen kommerziellen Tests.

Eine präemptive Therapiestrategie vermeidet eine potenziell unnötige medikamentöse Behandlung im Rahmen einer Prophylaxe, ist allerdings aufgrund der engmaschigen Testung mit einem hohen logistischen Aufwand für Ärzte und Patienten verbunden. Aktuelle Ergebnisse einer Expertenbefragung nach der Delphi-Methode, in der behandelnde Ärzte Angaben zur Therapie von je 100 SOT- bzw. HSCT-Patienten machten, zeigen, dass im Falle einer SOT die präemptive Behandlung mit 20 % im Vergleich zu der prophylaktischen Behandlung (75 %) in Deutschland deutlich seltener angewendet wird, während nach einer HSCT die prophylaktische Therapiestrategie nur geringfügig häufiger angewendet wird (43 % präemptiv, 57 % prophylaktisch) (68).

Für die Erstlinien-Therapie werden in Deutschland derzeit die antiviralen Mittel GCV, VGCV, CDV und FOS eingesetzt, wobei nicht jeder dieser Wirkstoffe eine entsprechende Zulassung für die Therapie aufweist (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Antivirale Mittel zur Erstlinien-Therapie einer CMV-Infektion oder –Erkrankung

Antivirales Mittel	Zugelassene Anwendungsgebiete laut Fachinformation
Ganciclovir (GCV)	GCV wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab ≥ 12 Jahren zur: Behandlung einer CMV-Erkrankung bei immungeschwächten Patienten; Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine präemptive Behandlung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie bei Krebs). GCV wird auch ab Geburt angewendet zur: Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs)
Valganciclovir (VGCV)	VGCV ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit AIDS angezeigt. VGCV ist zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahre) angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.
Cidofovir (CDV)	CDV wird zur Behandlung der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS und ohne renale Dysfunktion angewendet. Nur verwenden, wenn andere Arzneimittel als ungeeignet erachtet werden.

Antivirales Mittel	Zugelassene Anwendungsgebiete laut Fachinformation
Foscarnet (FOS)	FOS ist indiziert für die Initial- und Erhaltungstherapie zur Behandlung des CMV bei Patienten mit AIDS. FOS ist ebenfalls indiziert für die Behandlung von mukokutanen HSV-Infektionen, bei immungeschwächten Patienten, die klinisch nicht auf Aciclovir ansprechen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von FOS zur Behandlung anderer HSV-Infektionen (z. B. Retinitis, Enzephalitis); angeborene oder neonatale Erkrankung; oder HSV bei immunkompetenten Personen wurde nicht nachgewiesen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (59, 60, 69, 70).	

Für die Erstlinien-Therapie besitzt nur das antivirale Mittel GCV eine Zulassung. Die antiviralen Mittel VGCV, CDV und FOS kommen laut Zulassung für diese Therapie nicht infrage, werden im klinischen Alltag allerdings off-label verabreicht. Dies bestätigen die Ergebnisse einer Expertenbefragung nach der Delphi-Methode, in der behandelnde Ärzte Angaben zur Therapie von je 100 SOT- bzw. HSCT-Patienten machten. So kam für die Erstlinien-Therapie von SOT-Patienten neben GCV (20 % der Patienten) am häufigsten eine Behandlung mit VGCV (mindestens 80 % der Patienten) zum Einsatz. Im Falle von HSCT-Patienten wurden neben GCV (32 % der Patienten) auch noch VGCV (44 % der Patienten) und FOS (24 % der Patienten) angewendet (68).

Refraktäre CMV-Infektion oder –Erkrankung (mit oder ohne Resistenz)

Nimmt die Viruslast im Vollblut oder Plasma nach einer längeren Behandlungsperiode nicht ab, ist von einem unzureichenden Ansprechen (Refraktärität) auf die antivirale Therapie auszugehen. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Bildung einer Resistenz gegen die antivirale Behandlung. Diese ist durch die verminderte Suszeptibilität gegenüber einem oder mehreren antiviralen Wirkstoffen aufgrund der klonalen Evolution des Virusstamms gekennzeichnet und manifestiert sich in Form einer persistierenden oder ansteigenden Viruslast im Blut während einer antiviralen Behandlung. Eine Resistenz erfordert einen Therapiewechsel und erhöht das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Transplantationspatienten (48, 50, 51).

Patienten mit refraktärer oder resistenter CMV-Infektion bzw. -Erkrankung versterben mehr als doppelt so häufig, verglichen mit Patienten ohne Refraktärität oder Resistenz (50). Eine GCV-resistente CMV-Erkrankung ist mit einer verminderten Nierenfunktion, einer höheren Hospitalisierungszeit sowie mit einer erhöhten Morbidität assoziiert (50). Speziell betrug die Sterblichkeit bei SOT- und HSCT-Patienten, die nach Therapieversagen unter GCV oder VGCV mit FOS therapiert wurden, 31 % (57). Folglich stellt eine refraktäre CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar (14).

Es sprechen etwa 7 % der SOT-Patienten und etwa 21 % der HSCT-Patienten in Deutschland nicht auf eine antivirale Erstlinientherapie an. Hiervon sind etwa die Hälfte refraktär und die Hälfte intolerant (SOT: 50 % intolerant, 50 % refraktär; HSCT: 55 % intolerant, 45 % refraktär) (68). Die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Zielpopulation umfasst somit einen äußerst kleinen Anteil der Patienten mit einer CMV-Infektion.

Risikofaktoren für die Resistenzentwicklung sind eine vorausgegangene, z. T. längere Therapie mit antiviralen Mitteln (z. B. > 6 Wochen im Fall von GCV) und/oder eine unzureichende Dosierung (4, 48, 50, 71). Dosisanpassungen sollten aus diesem Grund nur im Falle einer Verschlechterung der Nierenfunktion erfolgen (11, 48). Generell sind GCV- und VGCV-Resistenzen aufgrund des häufigeren Einsatzes dieser beiden Mittel im Vergleich zu z. B. FOS oder CDV besser beschrieben (11).

Die bislang verfügbaren antiviralen Arzneimittel sind nicht spezifisch für die Behandlung einer refraktären CMV-Infektion bzw. -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) zugelassen (siehe Tabelle 3-3), kommen aber trotzdem in Deutschland in dieser Therapiesituation zum Einsatz (68). GCV ist das einzige Arzneimittel mit einer Zulassung zur Behandlung einer CMV-Infektion oder -Erkrankung, die nicht auf AIDS-Patienten beschränkt ist. Eine zulassungskonforme Behandlung einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach Transplantation bei nicht HIV-positiven Patienten müsste daher mit GCV erfolgen, es sei denn GCV ist kontraindiziert. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer Behandlung mit GCV, VGCV, FOS oder CDV ist. Für diese Indikation existiert aktuell kein zugelassenes Arzneimittel. Darüber hinaus liegen auch außerhalb der Zulassung weder für GCV noch für VGCV, FOS oder CDV Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bei Vorliegen einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung mit oder ohne Resistenz vor.

Neben VGCV, FOS und CDV, ist weiterhin das zur CMV-Prophylaxe nach HSCT indizierte LTV verfügbar und kann außerhalb der Zulassung zur Behandlung einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung mit oder ohne Resistenz angewendet werden (72-74). Es liegen für LTV weder Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus RCT, noch zur Dosierung im nicht prophylaktischen Behandlungsumfeld vor. Aufgrund der Gefahr der Bildung einer Resistenz gegen LTV im Behandlungsverlauf wird die Anwendung im Kontext einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung als Teil einer Kombination antiviraler Substanzen diskutiert (72).

Neben antiviralen Substanzen können CMV-spezifische Immunglobuline verabreicht werden. Allerdings ist die Datenlage zur Effektivität von Immunglobulinen nicht eindeutig, sodass es diesbezüglich keine konkreten Behandlungsempfehlungen gibt (11).

Ein weiterer Therapieansatz ist die (Wieder-)Herstellung der zellulären Immunität durch den Transfer von CMV-spezifischen T-Zellen. Dieses Verfahren kommt zur Zeit vornehmlich bei Empfängern einer HSCT zum Einsatz, ist aber insgesamt in seiner Anwendung aufgrund der limitierten Verfügbarkeit der T-Zellen und dem hohen damit verbundenen Ressourcenaufwand eingeschränkt (11).

Bei Vorliegen einer antiviralen Resistenz wird bei SOT-Patienten eine Reduktion der Immunsuppression und ein Therapiewechsel empfohlen (48). Es ist angeraten, bei Vorliegen von GCV-Resistenzen die antivirale Behandlung außerhalb der Zulassung mit FOS oder CDV weiterzuführen. Die hohe Toxizität dieser antiviralen Mittel stellt jedoch im klinischen Alltag eine Herausforderung für die Fortführung und Steuerung der Therapie dar (14).

Kreuzresistenzen, d. h. die Resistenz gegenüber mehreren antiviralen Mitteln, schränken die Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen deutlich ein (4).

Für Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion bzw. –Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an spezifisch für diese Therapiesituation zugelassenen, wirksamen Arzneimitteln, die im besten Fall ein verträglicheres Nebenwirkungsprofil aufweisen als die größtenteils außerhalb der Zulassung verwendeten antiviralen Mittel GCV, VGCV, CDV und FOS.

Beschreibung der Zielpopulation

Maribavir ist angezeigt zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden (75). Die Patienten müssen somit mindestens eine antivirale Vorbehandlung einer CMV-Virämie oder -Erkrankung erhalten haben, unabhängig davon, ob diese präemptiv oder bereits zur Behandlung vorliegender Symptome erfolgte.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Etwa 17-35 % aller SOT-Patienten bzw. 29-38 % aller HSCT-Patienten in Deutschland entwickeln eine CMV-Infektion oder eine CMV-Erkrankung nach einer Transplantation (68, 76). Diese Patienten haben neben dem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, siehe Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 (15, 33, 52, 53).

Das Vorliegen einer refraktären CMV-Infektion bzw. –Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) kann diese Risiken deutlich verstärken, siehe Tabelle 3-18 (21, 50, 56). Eine refraktäre CMV-Infektion (mit oder ohne Resistenz) stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung für die erfolgreiche Behandlung dar (14). Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist somit von einer ungünstigen Prognose auszugehen. Dies wird in der Folge konkretisiert:

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es kein spezifisch zugelassenes Arzneimittel. Die derzeit in der klinischen Praxis eingesetzten, außerhalb der Zulassung verordneten, antiviralen Mittel sind überwiegend mit einer hohen Toxizität assoziiert, die die Patienten zusätzlich belastet und die Fortführung der antiviralen Therapie gefährdet. Darüber hinaus liegen für diese Arzneimittel keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die

Behandlung refraktärer CMV-Infektionen bzw. -Erkrankungen (mit oder ohne Resistenz) im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien vor. Tabelle 3-4 fasst das Nebenwirkungsprofil der unterschiedlichen antiviralen Mittel zusammen. Vor allem die Neutropenie, Myelosuppression und Nephrotoxizität stellen klinisch relevante Ereignisse dar, die therapielimitierend wirken können, und die mit der Verwendung von fast allen zur Verfügung stehenden antiviralen Mitteln assoziiert sind.

Tabelle 3-4: Nebenwirkungsprofil antiviraler Arzneimittel zur CMV-Behandlung im Vergleich gemäß Fachinformation

Antivirales Mittel	Häufige Nebenwirkungen	Warnhinweise
Ganciclovir (GCV)	Sehr häufig: Candida Infektionen einschließlich orale Candidose; Infektionen der oberen Atemwege; Neutropenie; Anämie; verminderter Appetit; Kopfschmerzen; Husten; Dyspnoe; Dermatitis; Pyrexie; Fatigue Häufig: Sepsis; Influenza; Unwohlsein; Asthenie; Infektionen des Harntrakts; Zellgewebsentzündung; Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie; Hypersensitivität; Gewichtsverlust; Depression; Verwirrtheit; Angstzustände; Schlaflosigkeit; Periphere Neuropathie; Schwindel; Parästhesie; Hypästhesie; Krampfanfälle; Dysgeusie; Sehstörungen; Netzhautablösung; Mouches volantes; Augenschmerzen; Konjunktivitis; Makulaödem; Ohrenscherzen; Hypotonie; Dyspepsie; Flatulenz; Oberbauchschmerzen; Obstipation; Mundgeschwüre; Dysphagie; geblähtes Abdomen; Pankreatitis; Nachtschweiß; Pruritus; Ausschlag; Alopezie; Rückenschmerzen; Myalgie; Arthralgie; Muskelkrämpfe; Nierenfunktionsstörung; renale Kreatininclearance reduziert; Kreatininwerte im Blut erhöht; Reaktionen an der Injektionsstelle; Schmerzen; Schüttelfrost	Myelosuppression: es wurden schwere Leukopenien, Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien, Panzytopenien und Knochenmarkversagen beobachtet Nierenfunktionsstörung: bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung besteht ein größeres Risiko für Toxizitäten (insbesondere hämatologische Toxizität), die eine Dosisreduktion erforderlich machen
Valganciclovir (VGCV)	Sehr häufig: Candida Infektionen einschließlich orale Candidose; Infektionen der oberen Atemwege; Neutropenie; Anämie; Hypersensitivität; verminderter Appetit; Kopfschmerzen; Husten; Diarrhoe; Übelkeit; Erbrechen; Bauchschmerzen; Dermatitis Pyrexie; Fatigue Häufig: Sepsis; Influenza; Infektionen des Harntrakts; Zellgewebsentzündung; Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie; Gewichtsverlust; Depression; Verwirrtheit; Angstzustände; Schlaflosigkeit; periphere Neuropathie; Schwindel; Parästhesie; Hypästhesie; Krampfanfälle; Dysgeusie; Sehstörungen; Netzhautablösung; Mouches volantes; Augenschmerzen; Konjunktivitis; Makulaödem; Ohrenscherzen; Hypotonie; Dyspepsie; Flatulenz; Oberbauchschmerzen; Obstipation; Mundgeschwüre; Dysphagie; geblähtes Abdomen; Pankreatitis; alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Störungen der Leberfunktion; Aspartataminotransferase erhöht; Alaninaminotransferase erhöht; Nachtschweiß; Pruritus; Ausschlag; Alopezie; Rückenschmerzen; Myalgie; Arthralgie; Muskelkrämpfe; Nierenfunktionsstörung; renale Kreatininclearance reduziert; Kreatininwerte im Blut erhöht; Schmerzen; Schüttelfrost; Unwohlsein; Asthenie	Myelosuppression: es wurden schwere Leukopenien, Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien, Panzytopenien und Knochenmarkversagen beobachtet Nierenfunktionsstörung: erfordert Dosisanpassungen auf Basis der Kreatininclearance

Antivirales Mittel	Häufige Nebenwirkungen	Warnhinweise
Cidofovir (CDV)	<u>Sehr häufig:</u> Neutropenie; Kopfschmerzen; Übelkeit; Erbrechen; Alopezie; Ausschlag; Proteinurie; Kreatinin-Anstieg; Asthenie; Fieber <u>Häufig:</u> Iritis; Uveitis; erniedrigter Augeninnendruck; Dyspnoe; Diarrhoe; Nierenversagen; Schüttelfrost	<u>Niereninsuffizienz/Hämodialyse:</u> darf bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz nicht angewandt werden <u>Nephrotoxizität:</u> wichtigste dosislimitierende Toxizität, erfordert begleitende Gabe von Probenecid und physiologischer Kochsalzlösung <u>Unerwünschte Wirkungen am Auge:</u> erfordert regelmäßige ophthalmologische Nachuntersuchungen im Hinblick auf ein mögliches Auftreten von Uveitis/Iritis und okularer Hypotonie <u>Potenzielles Karzinogen</u>
Foscarnet (FOS)	<u>Sehr häufig:</u> Granulozytopenie; Anämie; Sepsis; verminderter Appetit; Hypokaliämie; Hypomagnesiämie; Hypokalzämie; Schwindelgefühl; Kopfschmerz; Parästhesie; Diarrhoe; Erbrechen; Übelkeit; Ausschlag; Asthenie; Schüttelfrost; Ermüdung; Fieber; erhöhtes Kreatinin im Blut; verringertes Hämoglobin <u>Häufig:</u> Leukopenie; Thrombozytopenie; Neutropenie; Hyperphosphatämie; Hyponatriämie; Hypophosphatämie; erhöhte alkalische Phosphatase im Blut; erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut; Hyperkalzämie; Dehydrierung; Aggression; Agitiertheit; Angst; Verwirrheitszustand; Depression; Nervosität; gestörte Koordination; Konvulsion; Hypästhesie; unwillkürliche Muskelkontraktion; periphere Neuropathie; Tremor; Palpitationen; Tachykardie; abdominale Schmerzen; Obstipation; Dyspepsie; Pankreatitis; gastrointestinale Blutungen; anormale Leberfunktion; Pruritus; Myalgie; beeinträchtigte Nierenfunktion; akutes Nierenversagen; Dysurie; Polyurie; Proteinurie; Beschwerden/Ulzeration im Genitalbereich; Unwohlsein; Ödeme; Brustschmerzen; Schmerzen an der Injektionsstelle; Entzündung an der Injektionsstelle; verringerte Kreatinin-Clearance; anormales Elektrokardiogramm; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase; erhöhte Alaninaminotransferase; erhöhte Aspartataminotransferase; erhöhte Lipase	<u>Nierenfunktionsstörung:</u> kann jederzeit unter der Behandlung eintreten und erfordert engmaschige Kontrolle der Serum-Kreatinin-Konzentration; Dosisanpassung erforderlich <u>Elektrolythaushalt:</u> verändert Mineralstoffe und Elektrolyte im Blutplasma, kann Anwendung ergänzender Mineralstoffe und Elektrolyte erfordern
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Es werden nur häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen dargestellt. Für die Therapie besonders relevante Nebenwirkungen sind fett hervorgehoben. a: LTV ist ausschließlich zur Prophylaxe nach HSCT zugelassen. Quelle: (59, 60, 69, 70)		

Die Myelotoxizität und die daraus entstehende Myelosuppression sind eine häufige Nebenwirkung von GCV und VGCV. Die Myelosuppression bezeichnet eine Schädigung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Störung der Hämatopoese). Sie kann zu tödlichem Knochenmarkversagen führen (77) und ist mit dem

vermehrten Auftreten von Transplantatabstoßungen verbunden (78, 79). Durch die Behinderung der Blutbildung sind für GCV, VGCV und FOS eine Anämie und eine Thrombozytopenie als sehr häufige oder häufige Nebenwirkung bekannt. Beide Ereignisse sind ebenfalls mit geringen Überlebensraten bei sowohl SOT- als auch HSCT-Patienten assoziiert (80).

Die Neutropenie ist eine potenziell lebensbedrohende Verminderung der Neutrophilenzahl im Blut, die zu den myelotoxischen bzw. myelosuppressiven Ereignissen gezählt wird. Sie tritt als sehr häufige oder häufige Nebenwirkung bei allen genannten antiviralen Mitteln auf ist jedoch primär mit GCV und VGCV assoziiert und erhöht das Risiko für opportunistische Infektionen, Transplantatabstoßung oder –dysfunktion und Tod (81, 82). So entwickelten 31 % der nach einer Nierentransplantation mit CGV behandelten Patienten eine Neutropenie (83). Auch HSCT-Patienten, die mit VGCV behandelt wurden, zeigten Neutropenieraten von 19-55 % (84-86). Eine Neutropenie kann lebensbedrohliche Folgen haben, z. B. eine invasive Aspergillose mit einer Mortalitätsrate von 66-80 % bei HSCT-Patienten (87, 88). Die Neutropenie kann ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation (89) und das Gesamtüberleben nach einer Nierentransplantation (90), sowie für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben bei HSCT-Patienten (80, 91) sein.

Der Begriff Nephrotoxizität umfasst schwerwiegende und lebensbedrohliche Nierenfunktionsstörungen, die durch alle genannten antiviralen Mittel ausgelöst werden können, primär jedoch mit FOS und CDV assoziiert sind und auch nach Beendigung der Therapie bestehen bleiben können (92). Mit FOS entwickelten z. B. > 50 % der SOT-Patienten und 27-51 % der HSCT-Patienten eine Nierenfunktionsstörung (57, 93). Eine Behandlung mit FOS nach einer HSCT ist z. T. mit einem doppelt so hohen Risiko für einen langfristigen Verlust der Nierenfunktion assoziiert (94). Unter CDV entwickeln 25-31 % der HSCT-Patienten nephrotoxische Nebenwirkungen (92).

Die beschriebenen Nebenwirkungen derzeit verfügbarer antiviraler Mittel führen häufig zu einer Dosisanpassung oder einem Therapieabbruch, was einen Behandlungswechsel bedingt (66, 95). Dosisreduktionen sind mit einer erhöhten Gefahr der Resistenzbildung verbunden und sollten nur bei unzureichender Nierenfunktion oder wenn sonst nicht vermeidbar erfolgen (48).

Zusammenfassend gehen die zumeist außerhalb der Zulassung verwendeten Therapien mit erheblichen und potenziell therapielimitierenden Nebenwirkungen einher. GCV und VGCV sind primär mit Myelotoxizität und Neutropenie assoziiert, FOS und CDV mit Nephrotoxizität. Die hohe Toxizität der antiviralen Medikation belastet Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion bzw. -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) zusätzlich. Die Behandlung dieser vulnerablen Patientengruppe stellt eine erhebliche Herausforderung im klinischen Alltag dar (96). Sowohl deutsche als auch internationale Leitlinien verweisen auf den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zugelassenen Arzneimitteln in dieser Therapiesituation (11, 97).

Daten aus der randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudie SHP620-303 – der ersten RCT im Anwendungsgebiet – zeigen, dass Maribavir eine hohe antivirale Wirksamkeit mit einem guten Sicherheitsprofil kombiniert (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Im Vergleich zu den bisher verwendeten antiviralen Mitteln greift Maribavir an unterschiedlichen Stellen in die Virusreplikation ein und unterbindet diese (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Somit kann Maribavir auch bei Vorliegen einer Resistenz gegen andere antivirale Mittel aufgrund eines neuartigen Wirkmechanismus angewendet werden. Unter der Behandlung mit Maribavir wurden wenige therapielimitierende Nebenwirkungen beobachtet; im klaren Gegensatz zu den teils schweren Neutropenien und Nephrotoxizität, die im Kontrollarm der Zulassungsstudie beobachtet wurden und zu der deutlich höheren Rate an Behandlungsabbrüchen beitrugen.

Maribavir wird oral verabreicht. Die Behandlung ist folglich nicht an einen spezifischen Versorgungssektor gebunden und kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Die Patienten werden hierdurch im Gegensatz zu einer Verabreichung in Form einer Infusion zusätzlich entlastet und sind in einem ambulanten Behandlungsumfeld einem geringeren Infektionsrisiko ausgesetzt. Zudem könnte die orale Medikation im Gegensatz zur intravenösen Infusion Personalressourcen in Transplantationszentren schonen. Zusammen mit der guten Wirksamkeit erlaubt Maribavir daher eine sicherere Unterdrückung der Viruslast in dieser vulnerablen immunsupprimierten Patientenpopulation.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Maribavir ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. (75).

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten mit einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz). Im Folgenden wird in diesem Zusammenhang auch von refraktären Patienten (mit oder ohne Resistenz) gesprochen. Diese Formulierung ist als synonym zu verstehen und wird aufgrund einer besseren Lesbarkeit verwendet.

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Maribavir erfolgt in einem mehrschrittigen Verfahren:

1. Im ersten Schritt wird die Anzahl an erwachsenen Patienten in Deutschland geschätzt, die eine allogene HSCT oder eine SOT erhalten.

Hierzu werden die aktuellen Jahresberichte des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) und der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) herangezogen (98, 99). Für die Abschätzung des Anteils an Kindern und Jugendlichen an der Gesamtzahl der Transplantationen in Deutschland wird eine Auswertung des InEK-Datenbrowsers verwendet (100, 101).

Im Kontext einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT ist nur die allogene HSCT relevant. Im Folgenden wird HSCT synonym mit allogener HSCT verwendet, autologe HSCT werden nicht betrachtet.

2. Im Anschluss erfolgt im zweiten Schritt eine Abschätzung der Anzahl an HSCT oder SOT Patienten, die aufgrund einer CMV-Infektion oder -Erkrankung behandelt werden. Dies wurde in zwei Unterschritten durchgeführt:

- a. Anzahl der erwachsenen Patienten, die eine CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT entwickeln
- b. Anzahl der erwachsenen Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt werden

3. Im dritten und letzten Schritt wird die Zielpopulation von Maribavir in Übereinstimmung mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet auf Patienten eingeschränkt, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehrerer Behandlungen mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind. Dies wurde ebenfalls in zwei Unterschritten durchgeführt:

- a. Anzahl an erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen
- b. Anzahl an erwachsenen Patienten aus Unterschrift a., die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind und deshalb nicht auf die Erstlinientherapie angesprochen haben

Nichtansprechen auf die antivirale Erstlinientherapie in Unterschrift 3. a. ist definiert als ein Therapieabbruch z. B. aufgrund von Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) oder Intoleranz. Wiederholte Behandlungen mit demselben Wirkstoff, beispielsweise aufgrund einer Rekurrenz nach Ansprechen auf die antivirale Erstlinientherapie werden in diesem Zusammenhang nicht als Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie verstanden. Nichtansprechen auf eine spätere Therapielinie (Zweit- oder Drittlinentherapie) wird nicht gesondert betrachtet. Hierdurch

entsteht eine Unterschätzung der Größe der Patientenpopulation, die jedoch als vernachlässigbar angesehen wird.

Für den zweiten und dritten Schritt der Herleitung diente jeweils eine von Takeda gesponserte Expertenbefragung nach der Delphi-Methode sowie eine Kassendatenanalyse als Grundlage, deren Methodik im Folgenden kurz erläutert wird.

Expertenbefragung nach der Delphi-Methode

Für die Beantwortung verschiedener Fragestellungen zur Versorgungspraxis von CMV-Patienten nach HSCT oder SOT in Deutschland wurde von Takeda im Jahr 2021 eine Expertenbefragung nach der Delphi-Methode gesponsert (68). Hierzu wurden neun führende klinische Fachexperten für SOT sowie fünf führende klinische Fachexperten für HSCT eingebunden. Über insgesamt drei Befragungsrunden wurde ein Konsens (definiert als (starke) Zustimmung durch mind. 75 % der Teilnehmer) in quantitativen und qualitativen Fragen zu der klinischen Versorgungspraxis bei Patienten mit CMV-Infektion nach Transplantation angestrebt.

Kassendatenanalyse

Darüber hinaus hat Takeda eine Kassendatenanalyse basierend auf dem AOK Plus-Datensatz gesponsert, welcher anonymisierte Versorgungsdaten von etwa 3,4 Millionen Patienten beinhaltet und damit etwa 4,7 % der gesetzlich versicherten deutschen Bevölkerung umfasst. Neben der CMV-Infektions- und -Erkrankungsrate nach SOT und HSCT, die für die Herleitung der Zielpopulation von Maribavir herangezogen wurden, sind auch Rehospitalisierungen und Komorbiditäten der Patienten analysiert worden (76).

Für die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die über den gesamten Studienzeitraum vom 01.07.2014 bis zum 30.06.2019 durchgängig versichert waren (Patienten, die vor Ende der Studienperiode verstarben, wurden ebenfalls eingeschlossen) und die zwischen dem 01.07.2015 und dem 30.06.2018 eine HSCT oder SOT erhalten haben, dokumentiert anhand der folgenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für eine HSCT (8-863, 5-411.2–5.411.5, 805.2–8-805.5) oder SOT (5-555, 5-335, 5-375, 5-467.6, 5-504, 5-528.2). Das Datum der Aufnahme für den transplantationsbedingten Krankenhausaufenthalt wurde als Indexdatum definiert und die Patienten für zwölf Monate nach Indexdatum oder bis zum Tod beobachtet, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Eine CMV-Infektion war in der Studie definiert durch eine bestätigte ambulante Diagnose oder mindestens eine stationäre Diagnose einer CMV-Infektion, kodiert durch die ICD-10-GM Codes B25.-/B27.1 während des zwölf-monatigen Follow-ups.

Herleitung der Zielpopulation

1. Schritt: Anzahl an Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben

Die Anzahl an HSCT in Deutschland kann dem Jahresbericht 2022 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) entnommen werden. Demnach wurden im Jahr 2021 insgesamt 3.379 HSCT in Deutschland durchgeführt, davon waren 3.115 Transplantationen Ersttransplantationen und 264 Folgetransplantationen (siehe Abbildung 3) (99).

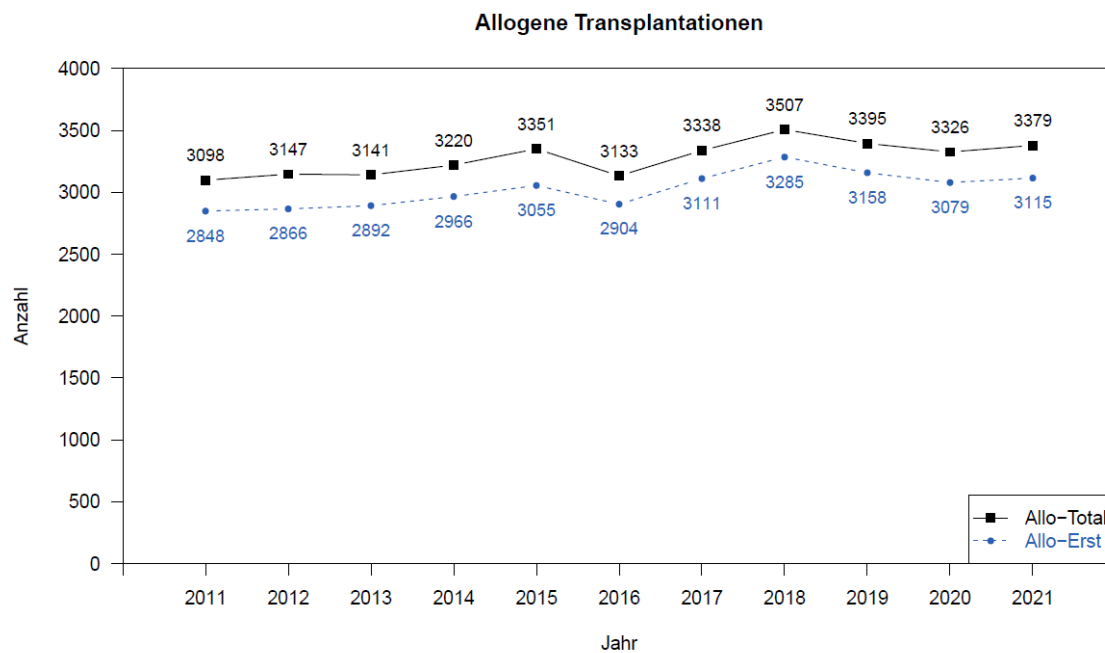


Abbildung 3: Fallzahlen HSCT in Deutschland, 2011 bis 2021. Es sind die Anzahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Folgetransplantation, angegeben. (99).

Die Anzahl an SOT in Deutschland kann dem Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) entnommen werden. Im Jahr 2021 wurden demnach in Deutschland insgesamt 3.508 SOT durchgeführt (98). Die Nierentransplantation machte dabei mit einer Anzahl von 1.992 den größten Anteil aus, gefolgt von der Lebertransplantation (834), Herztransplantation (329), Lungentransplantation (283), sowie Pankreastransplantation (65) und Darmtransplantation (5) (siehe Abbildung 4).

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	297	257	318	344	339	329	Herz
	328	309	375	361	344	283	Lunge
	2.094	1.921	2.291	2.132	1.909	1.992	Niere
	597	557	638	520	450	475	davon nach Lebendspende
	888	823	877	831	826	834	Leber
	50	61	52	54	52	54	davon nach Lebendspende
	12	2	5	1	0	0	davon nach Dominospende
	97	72	95	94	92	65	Pankreas
	4	3	3	5	8	5	Darm
	3.708	3.385	3.959	3.767	3.518	3.508	

Abbildung 4: Transplantierte Organe in Deutschland, 2016 bis 2021. Modifiziert nach (98).

Im ersten Schritt für die Herleitung der Zielpopulation ergibt sich somit für das Jahr 2021 eine Anzahl von insgesamt 6.887 Patienten, die eine HSCT (3.379) oder eine SOT (3.508) erhalten haben (siehe Tabelle 3-5). Für das Jahr 2022 liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Daten vor. Es wird daher der Median der Patientenzahlen aus den Jahren 2016 bis 2021 verwendet. Für das Jahr 2022 wird auf diese Weise eine Anzahl von insgesamt 6.972 Patienten, die eine HSCT (3.359) oder eine SOT (3.613) erhalten haben, geschätzt.

Tabelle 3-5: Anzahl an Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben (1. Schritt, für die Jahre 2016 – 2021, 2022 geschätzt)

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
HSCT	3.133	3.338	3.507	3.395	3.326	3.379	3.359
SOT	3.708	3.385	3.959	3.767	3.518	3.508	3.613
Insgesamt	6.841	6.723	7.466	7.162	6.844	6.887	6.972

Maribavir ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden (75). Die Gesamtzahl der Transplantationsempfänger in Tabelle 3-5 beinhaltet Patienten im Alter von <18 Jahren, die nicht Teil der Zulassungspopulation von Maribavir sind.

Zur Bestimmung der relativen Größe dieser Gruppe wurde der InEK Datenbrowser verwendet (<https://datenbrowser.inek.org/nutzungsbedingungen>). Die Empfänger einer HSCT oder SOT wurden analog zum Vorgehen in der Kassendatenanalyse anhand der in Tabelle 3-6 dargestellten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) selektiert. Der Auswertung liegen Daten für das Datenjahr 2021 zugrunde (unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2021) (100, 101).

Tabelle 3-6: Zur Selektion von HSCT und SOT verwendete Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS Codes)

HSCT OPS Codes	SOT OPS Codes
8-863	5-555
5-411.2 – 5-411.5	5-335
8-805.2 – 5-805.5	5-375
	5-467.6
	5-504
	5-528.2
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Es ergeben sich Anteile von Patienten im Alter von <18 Jahren von 9,5 % für Empfänger einer HSCT und 7,0 % für Empfänger einer SOT, eine vollständige tabellarische Darstellung der Altersverteilung findet sich in Tabelle 3-7, hieraus wurde der Anteil der <18-Jährigen gebildet. Die sich daraus ergebende Anzahl der erwachsenen Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben, ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-7: Altersverteilung von Empfängern einer HSCT oder SOT nach InEK Datenbrowser

Altersklassen	HSCT (%)	SOT (%)
< 28 Tage	0,18	0,09
28 Tage - 1. Jahr	0,58	1,17
1-2 Jahre	1,49	0,90
3-5 Jahre	1,46	1,25
6-9 Jahre	1,80	0,81
10-15 Jahre	2,93	2,00
16-17 Jahre	1,07	0,75
18-29 Jahre	7,01	5,38
30-39 Jahre	8,01	11,11
40-49 Jahre	10,05	13,98
50-54 Jahre	9,81	12,46
55-59 Jahre	14,69	16,67
60-64 Jahre	17,00	14,88
65-74 Jahre	23,07	17,33
75-79 Jahre	0,82	0,99
80+ Jahre	0,03	0,24

Tabelle 3-8: Anzahl an erwachsenen Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben (1. Schritt, für die Jahre 2016 – 2021, 2022 geschätzt)

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
HSCT	2.835	3.021	3.174	3.072	3.010	3.058	3.039
SOT	3.448	3.148	3.682	3.503	3.272	3.262	3.360
Insgesamt*	6.284	6.169	6.856	6.576	6.282	6.320	6.400
Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).							

Die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten, die eine HSCT oder SOT erhalten haben, bildet die Grundlage für die weitere Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

2. Schritt: Anzahl der erwachsenen Patienten nach HSCT oder SOT, die aufgrund einer CMV-Infektion oder -Erkrankung behandelt werden

Die Anzahl der erwachsenen Patienten, die aufgrund einer CMV-Infektion oder -Erkrankung behandelt werden, wird ausgehend von der Gesamtzahl von erwachsenen Empfängern einer HSCT oder SOT in zwei Unterschritten hergeleitet. Hierzu werden die entsprechenden relativen Häufigkeiten aus der von Takeda gesponserte Kassendatenanalyse und Expertenbefragung nach der Delphi-Methode für Unterschritt a. und aus der von Takeda gesponserten Expertenbefragung nach der Delphi-Methode für Unterschritt b. verwendet:

- a. Anzahl der erwachsenen Patienten, die eine CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT entwickeln
- b. Anzahl der erwachsenen Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird

Es folgt die Beschreibung der Berechnung zu den Unterschritten a. und b.:

- a. Anzahl der erwachsenen Patienten, die eine CMV-Infektion oder -Erkrankung entwickeln
 - Empfänger einer HSCT
 - Untergrenze: Nach Ergebnissen der Kassendatenanalyse erleiden 29 % der Empfänger einer HSCT eine CMV-Infektion oder -Erkrankung. Hieraus ergibt sich die Untergrenze der nachfolgenden Herleitung für Empfänger einer HSCT.
Quelle: Kassendatenanalyse (76)
 - Obergrenze: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik erleiden 38 % der Empfänger einer HSCT eine CMV-Infektion oder Erkrankung. Hieraus ergibt sich die Obergrenze der nachfolgenden Herleitung für Empfänger einer HSCT.

Quelle: Delphi-Studienbericht S. 118, Fragen HSCT-C4.1, HSCT-C4.2, HSCT-C4.3 (68)

- Empfänger einer SOT
 - Untergrenze: Nach Ergebnissen der Kassendatenanalyse erlitten 17 % der Empfänger einer SOT eine CMV-Infektion oder -Erkrankung. Hieraus ergibt sich die Untergrenze der nachfolgenden Herleitung für Empfänger einer SOT.
Quelle: Kassendatenanalyse (76)
 - Obergrenze: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik erlitten 35 % der Empfänger einer SOT eine CMV-Infektion oder Erkrankung. Hieraus ergibt sich die Obergrenze der nachfolgenden Herleitung für Empfänger einer SOT.
Quelle: Delphi-Studienbericht S. 114, 115, Fragen SOT-C4.1, SOT-C4.2, SOT-C4.3 (68)

Anhand der relativen Häufigkeiten lassen sich die in Tabelle 3-9 angegebenen Spannen für die Anzahl an Patienten, die nach HSCT oder SOT eine CMV-Infektion oder -Erkrankung entwickeln, berechnen.

Tabelle 3-9: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die nach HSCT oder SOT eine CMV-Infektion oder -Erkrankung entwickeln (2. Schritt a., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahre geschätzt)

	Relative Häufigkeiten von erwachsenen Patienten mit CMV-Infektion oder -Erkrankung – Unter- und Obergrenze	Patientenzahlen für das Jahr 2021	Patientenzahlen für das Jahr 2022
HSCT	0,29	887	881
	-	-	-
	0,38	1162	1155
SOT	0,17	555	571
	-	-	-
	0,35	1142	1176
Insgesamt	NA	1.441	1.453
		-	-
		2.304	2.331

Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).

b. *Anzahl der erwachsenen Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird*

- Empfänger einer HSCT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik wird eine nach HSCT auftretende CMV-Infektion

oder -Erkrankung in 84 % der Fälle behandelt.

Quelle: Delphi-Studienbericht, S. 118, 119. Es wurde kein Konsens zur Frage HSCT-C10 Antivirale Therapie in Patienten mit CMV-Infektion oder -Erkrankung gefunden. Die relative Häufigkeit wurde daher aus den Fragen HSCT-C4.2 Anteil Patienten mit CMV-Infektion (30 %), HSCT-C4.3 Anteil Patienten mit CMV-Erkrankung (8 %) und den Fragen HSCT-C11 Behandlung CMV-Infektion (80 %) und HSCT-C12 Behandlung CMV-Erkrankung (100 %) berechnet (68)

- Empfänger einer SOT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik wird eine nach SOT auftretende CMV-Infektion oder -Erkrankung in 90 % der Fälle behandelt.

Quelle: Delphi-Studienbericht S. 115, Frage SOT-C11 (68)

Anhand der relativen Häufigkeiten lassen sich die in Tabelle 3-10 angegebenen Spannen für die Anzahl an Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird, berechnen.

Tabelle 3-10: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird (2. Schritt b., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)

	Relative Häufigkeiten von erwachsenen Patienten deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird	Patientenzahlen für das Jahr 2021	Patientenzahlen für das Jahr 2022
HSCT	0,84	745 - 976	740 - 970
SOT	0,90	499 - 1028	514 - 1.058
Insgesamt	NA	1.244 - 2.004	1.255 - 2.029
Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).			

Die Anzahl der Patienten, deren CMV-Infektion oder -Erkrankung nach HSCT oder SOT behandelt wird, bildet den Ausgangspunkt für den dritten und letzten Schritt in der Herleitung der Zielpopulation von Maribavir.

3. Schritt: Anzahl an erwachsenen Patienten, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehrerer Behandlungen mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind

Die Anzahl an erwachsenen Patienten, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehrerer Behandlungen mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind, werden ebenfalls in zwei

Unterschriften hergeleitet. Hierzu werden die entsprechenden relativen Häufigkeiten aus der von Takeda gesponserten Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik verwendet:

- a. *Anzahl an erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen*
- b. *Anzahl an erwachsenen Patienten, die aufgrund von Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) nicht auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen*

Es folgt die Beschreibung der Berechnung zu den Unterschriften a. und b.:

- a. *Anzahl an erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen*
 - Empfänger einer HSCT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik sprechen 23 % der Empfänger einer HSCT nicht auf eine antivirale Erstlinientherapie an.
Quelle: Delphi-Studienbericht S. 120, Frage HSCT-C18 (68)
 - Empfänger einer SOT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik sprechen 10 % der Empfänger einer SOT nicht auf eine antivirale Erstlinientherapie an.
Quelle: Delphi-Studienbericht, S. 115. Es wurde kein Konsens zur Frage SOT-C20 gefunden, die die Rate des nicht-Ansprechens erfassen sollte. Die Rate des nicht-Ansprechens wurde aus der konsentierten Rate des Ansprechens berechnet durch:
 $\text{Rate nicht-Ansprechen} = 1 - \text{Rate Ansprechen}$. Die Rate des Ansprechens ergibt sich mit 90% aus Frage SOT-C19 (68)

Anhand der relativen Häufigkeiten lassen sich die in Tabelle 3-11 angegebenen Spannen für die Anzahl an erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen, berechnen.

Tabelle 3-11: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen (3. Schritt a., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)

	Relative Häufigkeiten von erwachsenen Patienten, die nicht auf die antivirale Erstlinientherapie mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen	Patientenzahlen für das Jahr 2021	Patientenzahlen für das Jahr 2022
HSCT	0,23	171 - 225	170 - 223
SOT	0,10	50 - 103	51 - 106
Insgesamt	NA	221 - 327	222 - 329
Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).			

b. Anzahl an erwachsenen Patienten, die aufgrund von Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) nicht auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen

- Empfänger einer HSCT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik ist das Nichtansprechen auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS bei 45 % der Empfänger einer HSCT durch Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) begründet.
Quelle: Delphi-Studienbericht, S. 120, Fragen HSCT-C19.1, HSCT-C19.2 und HSCT-C19.3 (68)
- Empfänger einer SOT: Nach Ergebnissen der Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik ist das Nichtansprechen auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS bei 50 % der Empfänger einer SOT durch Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) begründet.
Quelle: Delphi-Studienbericht, S. 39, Abbildung 28. Es wurde kein Konsens zur Frage SOT-C20 gefunden. Zur weiteren Berechnung wurde der Mittelwert der Antworten der einzelnen Experten verwendet (68)

Anhand der relativen Häufigkeiten lassen sich die in Tabelle 3-12 angegebenen Spannen für die Anzahl an erwachsenen Patienten, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind, berechnen.

Tabelle 3-12: Relative Häufigkeiten und Anzahl der erwachsenen Patienten, die aufgrund von Refraktärität (mit oder ohne Resistenz) nicht auf eine Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS ansprechen (3. Schritt b., für die Jahre 2021 und 2022; die Ausgangspopulationsgröße für 2022 ist anhand der Vorjahresgrößen geschätzt)

	Relative Häufigkeiten von erwachsenen Patienten, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer Behandlung mit GCV, VGCV, CDV oder FOS sind	Patientenzahlen für das Jahr 2021	Patientenzahlen für das Jahr 2022
HSCT	0,45	77 - 101	77 - 100
SOT	0,50	25 - 51	26 - 53
Insgesamt	NA	102 - 152	102 - 153
Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).			

Die Zielpopulation für Maribavir umfasst somit für das Jahr 2021 zwischen 102 und 152 erwachsene Patienten, die eine HSCT (77 – 101 Patienten) oder eine SOT (25 – 51 Patienten) erhalten haben und eine CMV-Infektion oder -Erkrankung entwickelten, die refraktär (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer Behandlung mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet ist, Tabelle 3-12. Eine Schätzung für das Jahr 2022 basierend auf dem Median der Anzahl der erwachsenen Empfänger einer HSCT oder SOT aus den Jahren 2016 bis 2021 ergibt eine Zielpopulationsgröße von 102 bis 153 Patienten, die sich aus 77 – 100 Empfängern einer HSCT und 26 – 53 Empfängern einer SOT zusammensetzen.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation basiert auf den insgesamt pro Kalenderjahr in Deutschland durchgeführten HSCT und SOT nach den aktuellen Jahresberichten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) (98, 99). Bei der Herleitung der Größe der Zielpopulation werden keine CMV-Episoden berücksichtigt, die nicht im Kalenderjahr der Transplantation stattfinden bzw. behandelt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Unter- und Überschätzungen durch Zugewinn von Patienten, die in einem vorangegangenen Kalenderjahr transplantiert aber erst im betrachteten Kalenderjahr eine CMV-Episode entwickeln und den Verlust von Patienten, die im betrachteten Kalenderjahr transplantiert werden, aber erst in einem späteren Kalenderjahr eine CMV-Episode entwickeln, sich im Mittel die Waage hält und nicht zu einer Verzerrung der Herleitung der Größe der Zielpopulation führt.

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 die Angabe von Quellen.

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine Veränderung der Anzahl der in Deutschland durchgeführten Transplantationen vor. Es wird daher von einer im Rahmen der Grundvarianz konstanten Gesamtzahl der HSCT und SOT in den nächsten fünf Jahren in Deutschland ausgegangen. Für die Abschätzung der Zielpopulationsgröße der nächsten fünf Jahre wird der Median der Jahre 2016 bis 2021 verwendet.

In Bezug auf mögliche Veränderungen des Auftretens von CMV-Infektionen oder -Erkrankungen nach HSCT oder SOT sind Daten aus der von Takeda gesponserten Expertenbefragung nach der Delphi-Methodik verfügbar. Die involvierten Fachexperten wurden im Rahmen der Studie gefragt, wie sie die Entwicklung des Auftretens von CMV-Infektionen oder -Erkrankungen nach HSCT oder SOT in den nächsten drei Jahren einschätzen.

Für Empfänger einer SOT wurde von keiner Änderung der Auftrittshäufigkeit ausgegangen (Delphi-Studie, S. 115, Frage SOT-C6 (68)).

Für Empfänger einer HSCT gingen die Fachexperten von einer Abnahme der Auftrittshäufigkeit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung von 52 % pro Jahr über die nächsten drei Jahre aus (Delphi-Studie, S. 77, S. 119, Frage HSCT-C6 (68)). Im Sinne einer konservativen Schätzung der Patientenzahlen für die nächsten fünf Jahre wird die Abnahmeprognose bzgl. der Auftrittshäufigkeit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung nicht berücksichtigt. Es wird stattdessen für Empfänger einer HSCT wie auch für Empfänger einer SOT von einer konstanten Rate von CMV-Infektionen oder -Erkrankungen ausgegangen.

Es wird also eine konstante relative Häufigkeit von CMV-Infektionen oder -Erkrankungen, die behandelt werden, eine konstante Rate des Nichtansprechens auf eine antivirale Erstlinientherapie zur Behandlung einer CMV-Infektion oder -Erkrankungen, sowie ein konstanter Anteil refraktärer Patienten (mit oder ohne Resistenz) innerhalb der Population, die nicht auf eine antivirale Erstlinientherapie ansprechen, erwartet.

Es ergibt sich somit auf Basis des Medians der in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2021 durchgeführten HSCT und SOT die in Tabelle 3-13 dargestellte Prognose für die Größe der Zielpopulation von Maribavir für die Jahre 2023, 2024, 2025, 2026 und 2027.

Tabelle 3-13: Prognose der Zielpopulationsgröße von Maribavir für die Jahre 2023, 2024, 2025, 2026 und 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
HSCT	77	77	77	77	77	77
	-	-	-	-	-	-
	100	100	100	100	100	100
SOT	26	26	26	26	26	26
	-	-	-	-	-	-
	53	53	53	53	53	53
Insgesamt	102	102	102	102	102	102
	-	-	-	-	-	-
	153	153	153	153	153	153

Abweichungen der Summen um einen Patienten in der Zeile „Insgesamt“ sind auf Rundung zurückzuführen, für eine Darstellung mit Dezimalstellen siehe (102).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Maribavir (Livtency®)	102 - 153	88 - 131

Eine Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Excel-Format findet sich in Modul 5 (102).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Die gemäß Zulassung relevante Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer CMV-Infektion und/oder Erkrankung nach HSCT oder SOT, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet (75).

Patienten in der Zielpopulation

Gemäß den dargestellten Berechnungen wird geschätzt, dass zwischen 102 und 153 erwachsene Patienten im Jahr 2022 eine refraktäre CMV-Infektion oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT entwickeln (102).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland sind von 84,1 Millionen Einwohnern (Stand 30.06.2022) 73,3 Millionen (87,2 %) in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand Juni 2022, Daten für das Jahr 2021) (103, 104).

Die Zielpopulation von Maribavir ist auf erwachsene Patienten beschränkt. Der Anteil erwachsener Einwohner betrug im Jahr 2021 83,3 % der Gesamtbevölkerung (105). Ausgehend von einem unveränderten Anteil ergibt sich anhand der Gesamtbevölkerungszahl des Jahres 2022 eine erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland von 70,1 Millionen.

Die Zahl der in der GKV mitversicherten Kinder beläuft sich für das Jahr 2021 auf 13,1 Millionen (106), die Zahl der erwachsenen GKV-Versicherten beläuft sich demnach auf 60,2 Millionen. Der Anteil GKV-Versicherter innerhalb der erwachsenen Bevölkerung beträgt 85,9 %.

Der Anteil der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation von Maribavir für das Jahr 2022 wird folglich auf 88 bis 131 Patienten bestimmt.

Die zur Herleitung des Anteils der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation verwendeten Dokumente wurden am 17.10.2022 in der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Version von den Webseiten des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes heruntergeladen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Maribavir (Livtency®)	Gesamte Zielpopulation	Beträchtlich	88 - 131

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation nach Tabelle 3-14. Der bedeutsame Zusatznutzen bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation, wie in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2, sowie in Modul 4 beschrieben wird.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Literaturrecherche zu CMV-Infektionen und -Erkrankungen nach HSCT und SOT, einer Analyse deutscher und internationaler Leitlinien, den Jahresberichten der Deutschen Stiftung Organtransplantation und des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen, den Datenbanken des statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums, dem Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus und zwei von Takeda gesponserten Studien – einer Kassendatenanalyse und einer Expertenbefragung nach der Delphi Methode.

Tabellarischer Literaturüberblick zum Einfluss von CMV auf klinische Parameter, referenziert in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2

In den folgenden Tabellen (Tabelle 3-16, Tabelle 3-17, Tabelle 3-18) findet sich ein Überblick über die Literatur zum Einfluss von

- CMV-Infektionen auf klinische Parameter (Mortalität, Transplant Status, GVHD, opportunistische Infektionen und CMV-Organmanifestation), Tabelle 3-16
- CMV-Erkrankungen auf klinische Parameter (Mortalität, Transplant Status, GVHD, opportunistische Infektion, CMV-Organmanifestation), Tabelle 3-17
- Resistenz und/oder Refraktärität der CMV-Infektion oder -Erkrankung auf klinische Parameter (Mortalität, Transplant Status, GVHD, opportunistische Infektion, CMV-Organmanifestation), Tabelle 3-18

Die Tabellen sind im Sinne einer besseren Lesbarkeit der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 an dieser Stelle des Moduls präsentiert.

Tabelle 3-16: Literaturüberblick – Einfluss von CMV-Infektion und Viruslast auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
CMV-Infektionen und Viruslast		
1. Emery 2000 (27)	SOT, HSCT Prospektive Analyse von 359 Patienten (249 SOT, 110 HSCT) Titel: Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation	CMV-Organmanifestation: CMV-DNA Messungen (initiale Viruslast, maximale Viruslast und Anstiegskinetik) wurden mit dem Auftreten von CMV-Erkrankungen durch logistische Regression korreliert. Die multivariate Regression identifizierte sowohl die initiale Viruslast als auch den Anstieg der Viruslast als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung. Frühere Studien derselben Gruppe zeigten bereits den Einfluss der maximalen Viruslast auf das Auftreten einer CMV-Erkrankung. In der Studie wurde bei 127 der 359 Patienten CMV-DNA nachgewiesen, 49 entwickelten eine CMV-Erkrankung. Univariate logistische Regression zeigte signifikante Korrelation zwischen CMV-Erkrankung und initialer CMV-Viruslast (OR 1,39; $p<0,001$), maximaler CMV-Viruslast (OR 1,55; $p<0,001$) und der Anstiegsrate der Viruslast (OR 2,04; $p<0,001$).
2. Xiao 2014 (16)	HSCT Retrospektive Analyse von 124 Patienten Titel: Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Transplant Status: CMV Infektion wurde als Risikofaktor für den Endpunkt „Poor Graft Function“ (PGF) identifiziert. Der Endpunkt wurde definiert als zwei oder drei der Zytopenien Erythrozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie zusammen mit Transfusionsbedarf in Assoziation mit hypoplastisch-aplastischem Knochenmark mit vollständigem Spender Chimärismus, ohne GVHD und Rückfall am Tag 30 nach Transplantation. Im Rahmen der Studie wurde in 15 Patienten PGF diagnostiziert, in 109 hatten keine PGF. Von den 15 PGF Patienten hatten 20% eine CMV-Infektion (3 von 15), wohingegen in der PGF negativen Gruppe 3,7% (4 von 109) eine CMV-Infektion hatten ($p=0,038$). Eine anschließende multivariate logistische Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der CMV-Infektion auf das Risiko der PGF (OR=9,146).
3. Green 2016 (22)	HSCT Retrospektive Analyse von 926 Patienten Titel: Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study	Mortalität: Innerhalb der Studienpopulation war eine CMV-Infektion mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach HSCT assoziiert. Im ersten Jahr nach Transplantation verstarben insgesamt 263 Patienten. 95 entwickelten eine CMV-Erkrankung, wovon 3 als direkte Folge der CMV-Erkrankung verstarben. Eine CMV-Viruslast von ≥ 250 IU/ml war mit einem erhöhten Todesrisiko in den ersten 60 Tagen nach Transplantation assoziiert (Tag 0-60 nach Transplantation HR 19,8; 95% KI 9,6 – 41,1), das Risiko war nach Tag 60 noch immer erhöht, allerdings weniger ausgeprägt (HR 1,8; 95% KI 1,3 – 2,3).

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
4. Lopez-Oliva 2017 (17)	SOT Chart Review von 377 Patienten (Nieren Transplantationen) Titel: Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss	Mortalität und Transplant Status: Analyse des Graft Status und Überleben der Patienten zeigten, dass CMV-Infektionen ein Risikofaktor für den Langzeit Verlust des Transplantats sind, hatten in der analysierten Population aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Eine CMV-Infektion wurden in 34,7% der Patienten, eine CMV-Erkrankung in 9,5% der Patienten diagnostiziert. Das Auftreten einer CMV-Infektion oder -Erkrankung war mit einem erhöhten Risiko für den Verlust des Transplantats verbunden (HR 1,91; 95% KI 1,09 – 3,36; p=0,023), ein Trend zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko war nicht statistisch signifikant (HR 1,29; 95% KI 0,7 – 2,38; p=0,4).
5. Selvey 2017 (24)	SOT Analyse von 435 Patienten aus einem Register (Nieren Transplantationen) Titel: Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience	Mortalität: Eine CMV-Infektion mit ≥ 656 Kopien/ml war in einer multivariaten Analyse mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Das Cox Proportional Hazards Regressionsmodell für Mortalität zeigte signifikante Interaktionen von Viruslasten von 656 – 4590 Kopien/ml (HR 3,25; 95% KI 1,42 – 7,44; p=0,007) und ≥ 4590 Kopien/ml (HR 3,94; 95% KI 1,75 – 8,89; p=0,012) mit der Sterblichkeit aufgrund jeglicher Ursache.
6. Camargo 2018 (21)	HSCT Retrospektive Analyse von 174 Empfängern einer HSCT Titel: Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Preemptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients	Mortalität: Insgesamt entwickelten 109 Patienten (63%) eine CMV-Infektion, von diesen wurden 78 (72%) antiviral behandelt. Von den antiviral behandelten Patienten erreichten 41 (52%) eine Kontrolle der CMV-Infektion binnen 35 Tagen, bei 37 (47%) konnte die CMV-Infektion nach 35 Tagen nicht kontrolliert werden. Unkontrollierte CMV-Infektion zu Tag 35 ging bei 12 Patienten mit einem Therapieversagen einher, im Gegensatz zu keinem Therapieversagen in der Gruppe mit kontrollierter CMV-Infektion zu Tag 35 (p=0,001). Die Mortalität jeglicher Ursache 1 Jahr nach Transplantation lag bei 49% (18 Patienten) der Gruppe mit unkontrollierter CMV-Infektion zu Tag 35, im Gegensatz zu 22% (9 Patienten) in der Gruppe mit kontrollierter CMV-Infektion zu Tag 35. Kontrolle der CMV-Infektion zu Tag 35 war mit einer signifikant verringerten 1-Jahres Non-Relapse Mortality assoziiert (HR 0,26; 95% KI 0,1 – 0,8; p=0,02), wohingegen Therapieversagen mit einem signifikanten Anstieg der 1-Jahres Non-Relapse Mortality assoziiert war (HR 26; 95% KI 8 – 87; p<0,0001)

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
7. Natori 2018 (28)	SOT Systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse Titel: Use of Viral Load as a Surrogate Marker in Clinical Studies of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis	CMV-Organmanifestation: Untersuchung der Viruslast als Surrogatendpunkt für die CMV-Erkrankung. Die Meta-Analyse zeigte, dass (1) Viruslasten bei Vorliegen einer CMV-Erkrankung signifikant höher sind als bei asymptomatischen Infektionen (OR 9,3; 95% KI 4,6 – 19,3), (2) die Viruslast Kinetik stark mit dem Fortschreiten von CMV-Infektion zur -Erkrankung assoziiert ist, (3) CMV-Infektionen oder -Erkrankungen seltener im Zeitraum der Prophylaxe im Vergleich zum gesamten Beobachtungszeitraum auftrat, (4) die Behandlung der CMV-Infektion das Auftreten einer -Erkrankung verhindert und (5) dass ein Abfall der Viruslast mit einem Verschwinden Symptomatik der CMV-Erkrankung korreliert. Die Konklusion der Arbeitsgruppe ist, dass die CMV-Viruslast einen adäquaten Surrogatendpunkt für klinische Studien darstellt.
8. Jorgenson 2019 (19)	SOT Analyse einer Datenbank und von elektronischen Patientenakten von 2405 Patienten (Nieren Transplantationen) Titel: Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes	Opportunistische Infektion: CMV-Infektionen waren mit einem signifikant erhöhtem Risiko einer zusätzlichen opportunistischen Infektion verbunden. Es wurden 2405 Empfänger einer Nierentransplantation in die Analyse miteinbezogen. Bei 394 Patienten wurde eine CMV-Infektion festgestellt. Diese wurden im Verhältnis von 1:2 mit Kontrollen gematcht. In einem Zeitraum von -30 bis +90 Tagen um die Transplantation wurde bei 14 Patienten (3,55%) mit CMV-Infektion und bei 5 Patienten der Kontrollgruppe (0,64%) eine opportunistische Infektion festgestellt (OR 5,6; 95% KI 2,02 – 12,55). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit CMV-Infektion war das Auftreten einer Opportunistischen Infektion mit einem 3-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert (HR 3,02; 95% KI 1,64 – 5,55).
9. McBride 2019 (23)	SOT Analyse der CMV-Viruslast aus Serum von 94 Teilnehmern aus zwei RCT zu CMV Immun Globulin und Korrelation mit Mortalität und CMV-Erkrankung Titel: Correlation of Cytomegalovirus (CMV) Disease Severity and Mortality With CMV Viral Burden in CMV-Seropositive Donor and CMV-Seronegative Solid Organ Transplant Recipients	Mortalität und CMV-Organmanifestation: Korrelationen der Viruslast mit CMV-Erkrankung und Mortalität ergaben, dass Patienten mit schwerer CMV-Erkrankung eine signifikant höhere Viruslast aufwiesen als Patienten ohne CMV-Erkrankung ($p < 0,001$) und eine höhere Viruslast signifikant mit Mortalität assoziiert war ($p < 0,001$).

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
10. Ono 2019 (18)	SOT Retrospektive Chart Analyse von 556 Patienten, Vergleich früher (bis 6 Monate nach Transplantation) mit später (>6 Monate nach Transplantation) CMV-Infektion. (Nieren Transplantationen) Titel: Late cytomegalovirus (CMV) infections after kidney transplantation under the preemptive strategy: Risk factors and clinical aspects	Mortalität, CMV-Organmanifestation, Transplant Status: Ein Vergleich von 513 Patienten mit einer frühen CMV-Infektion mit 43 Patienten mit einer späten CMV-Infektion ergab, dass das Auftreten einer späten Infektion mit einem schwereren Verlauf einhergeht: es wurden signifikant höhere Raten von Organmanifestation (21,6% vs. 60,5%, $p<0,001$) und Verlust des Transplantats (3,1% vs. 11,6%, $p=0,018$) beobachtet. Die Daten zeigten weiterhin einen Trend für erhöhte Mortalität der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (4,3% vs. 9,3%, $p=0,133$)
11. Peffault De Latour 2020 (20)	HSCT Retrospektive Analyse von 572 CMV-seropositiven HSCT Empfängern Titel: Clinical and Economic Impact of Treated CMV Infection in Adult CMV-seropositive Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	Mortalität, Opportunistische Infektion, Hospitalisierungsdauer: Eine CMV-Infektion, die eine antivirale Behandlung erforderte trat in 227 (39,7%) der untersuchten Patienten auf. 16 Patienten entwickelten eine CMV-Erkrankung (2,8%). Eine Behandlungsbedürftige CMV-Infektion war mit einer signifikant erhöhten 1-Jahres Mortalität verbunden (HR 1,86; 95% KI 1,16 – 3,00; $p=0,011$). Weiterhin zeigte eine multivariate Analyse, dass eine behandelte CMV-Infektion mit einem erhöhten Risiko für eine Nicht-CMV-Infektion verbunden war (HR 2,34; 95% KI 1,63 – 3,37; $p<0,001$). Eine behandlungsbedürftige CMV-Infektion war ebenfalls mit längeren Krankenhaus Aufhalten in der Index Hospitalisierung ($56,7 \pm 25,2$ vs. $36,1 \pm 20,3$ Tage; $p<0,0001$) und soweit vorhanden Rehospitalisierungen ($51,1 \pm 48,2$ vs. $49,4 \pm 45,9$; $p=0,0007$).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 3-17: Literaturüberblick – Einfluss der CMV-Erkrankung auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Endpunkte (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
CMV-Erkrankung		
1. Boeckh 2003 (33)	HSCT Prospektive Kohorte (N=146) um Auftreten und Konsequenz später CMV-Infektionen und -Erkrankung zu untersuchen Titel: Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity	Mortalität: In der untersuchten Population war die CMV-Viruslast ein Prädiktor für das Auftreten einer späten CMV-Erkrankung (>Tag 100 nach Transplantation). Späte CMV-Erkrankung wurde in 26 Patienten (17,8%) beobachtet. Die Sterblichkeitsrate dieser Gruppe betrug 46%. 38% der Überlebenden der ersten Episode der späten CMV-Erkrankung entwickelten eine zweite Episode.
2. Erard 2015 (31)	HSCT Retrospektive Untersuchung von HSCT Empfängern (N=421), die zwischen 1986 und 2011 eine Pneumonie nach HSCT entwickelten Titel: Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices	Mortalität: Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde ein Overall Survival 6 Monate nach Auftreten einer CMV-Pneumonie im Anschluss an eine HSCT von 30% festgestellt. Das Overall Survival verbesserte sich bei Patienten, die nach dem Jahr 2000 behandelt wurden. Eine antivirale Monotherapie mit Ganciclovir oder Foscarnet war mit einem signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität assoziiert, erreichte jedoch für die direkt der CMV-Pneumonie zuweisbaren Mortalität bei einem positiven Trend keine statistische Signifikanz.

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Endpunkte (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
3. Hakimi 2017 (25)	SOT Retrospektive Analyse zum Einfluss von früher und später CMV-Erkrankung bei 20473 SOT Empfängern Titel: Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting	Mortalität, Transplant Status: Eine CMV-Erkrankung trat bei 2430 (11,86%) Patienten auf und war nach Ergebnissen logistischer Regression mit einem erhöhten Risiko für Transplantat Abstoßung (graft rejection) und Mortalität assoziiert. CMV-Erkrankungen wurden in E-CMV mit einem Beginn ≤ 3 Monate nach Transplantation, L-CMV-3, Beginn $>3-24$ Monate und L-CMV-6, Beginn $>6-24$ Monate nach Transplantation unterteilt. OR für Transplantat Abstoßung waren für E-CMV 1,43, für L-CMV-3 1,5 und für L-CMV-6 1,61 (alle $p < 0,05$). OR für Mortalität waren für E-CMV 2,85, für L-CMV-3 4,22 und für L-CMV-6 4,77 (alle $p < 0,001$). Sterblichkeitsraten waren für E-CMV 7,12% vs. 2,84%, für L-CMV-3 5,3% vs. 1,33% und für L-CMV-6 4,1% vs. 0,96% (alle $p < 0,0001$). CMV-Erkrankung war ebenfalls mit höheren Hospitalisierungskosten assoziiert.
4. Hakimi 2018 (26)	HSCT Retrospektive Analyse zum Einfluss von CMV-Erkrankung bei 4884 HSCT Empfängern Titel: Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting	Mortalität, GVHD, Transplantat Status: Eine CMV-Erkrankung trat bei 194 (3,97%) Patienten auf. Eine CMV-Erkrankung war mit einer signifikant höheren stationären Mortalitätsrate (37,0% vs. 22,1%; RR 1,7; $p = 0,0005$) sowie einer längeren kumulativen Hospitalisierung verbunden ($p < 0,0001$), war aber nicht mit höheren Raten von Transplantat Abstoßung oder GVHD assoziiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 3-18: Literaturüberblick – Einfluss von Refraktärität und/oder Resistenz der CMV-Infektion oder -Erkrankung auf klinische Parameter (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Endpunkte (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
Refraktärität und/oder Resistenz der CMV-Infektion		
1. Limaye 2000 (107)	SOT, GCV Resistenz Retrospektive Analyse von 240 SOT Empfängern Titel: Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants	Transplant Status: Eine GCV-resistente CMV-Erkrankung wurde bei 5 (7%) von 67 seronegativen Empfängern eines seropositiven Organs im Vergleich zu keiner GCV-resistenten Erkrankung von 173 seropositiven Empfängern beobachtet ($p = 0,002$). Innerhalb eines Jahres nach Transplantation wurde bei 25 Patienten (10,4%) eine CMV-Erkrankung diagnostiziert, 5 der 25 GCV-resistent. 2 der 5 Patienten mit GCV-resistenter CMV-Erkrankung verloren das Transplantat, ein Patient litt an fortschreitendem Transplantatversagen mit erneuter Listung als Transplantationsbedürftig und ein weiterer verlor das Augenlicht bei funktionsfähigem Transplantat.

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Endpunkte (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
2. Bhorade 2002 (108)	SOT, GCV-Resistenz Retrospektive Analyse von 212 Patienten (Lungen Transplantation) Titel: Emergence of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Lung Transplant Recipients	Mortalität: 12 von 212 (6%) Empfängern einer Lungentransplantation entwickelten eine GCV-resistente CMV-Erkrankung, 73 (34%) eine GCV-sensitive CMV-Erkrankung. GCV-Resistenz war mit einer höheren Anzahl von CMV-Episoden pro Patient assoziiert ($3,4 \pm 2,3$ Episoden vs. $1,7 \pm 0,7$, $p < 0,05$). Weiterhin war eine GCV-resistente CMV-Erkrankung mit einer statistisch signifikant verringerten Überlebenszeit assoziiert ($p < 0,05$) (KM-Analyse, $p = 0,0189$, HR und Todesrate GCV-sensitiv nicht berichtet, 8/12 GCV-resistent verstarben), 7 der 8 Todesfälle in der GCV-resistenten Gruppe konnten entweder direkt oder indirekt auf die CMV-Erkrankung zurückgeführt werden.
3. Minces 2014 (109)	SOT, GCV-Resistenz Retrospektive Analyse von 607 Patienten (Lungen Transplantation) Titel: Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infections among Lung Transplant Recipients Are Associated with Poor Outcomes despite Treatment with Foscarnet-Containing Regimens	Mortalität und CMV-Organmanifestation: CMV-Infektionen wurden in 170 der 607 untersuchten Patienten diagnostiziert (28%). 9,4% (16 von 170) waren GCV-resistent. 14 der 16 Patienten mit GCV-resistenter CMV wurden mit Foscarnet-haltigen Regimen behandelt. Die antivirale Therapie war bei 12% (2/16) erfolgreich, bei 31% (5/16) nicht erfolgreich und bei 56% (9/16) initial erfolgreich mit Rekurrenz. Bei 78% (11/14) der mit Foscarnet behandelten Patienten traten behandlungsbedingte Toxizitäten auf. 69% (11/16) der Patienten mit GCV-resistenter CMV entwickelten eine Pneumonitis, bei 25% (4/16) mit tödlichem Ausgang.
4. Liu 2015 (56)	HSCT, Refraktäre CMV-Infektion Retrospektive Analyse von 488 Patienten mit CMV-Infektion Titel: Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality	Mortalität, CMV-Organmanifestation: 247 (50,6%) der Patienten entwickelten eine refraktäre CMV-Infektion, Rekurrenzen traten bei 148 Patienten (30,3%) auf. Eine CMV-Erkrankung wurde in 31 Patienten (6,4%) diagnostiziert. Patienten mit refraktärer CMV-Infektion hatten eine höhere Rate von CMV-Erkrankungen (11,9% vs. 0,8%) und eine höhere Non-Relapse Mortality Rate (17,1% vs. 8,3%). In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine refraktäre CMV-Infektion in den ersten 100 Tagen nach HSCT ein unabhängiger Risikofaktor für eine CMV-Erkrankung (HR 10,539; 95% KI 2,467 – 45,015; $p = 0,001$) und dass eine refraktäre CMV-Infektion 60-100 Tage nach HSCT ein unabhängiger Risikofaktor für Non-Relapse Mortality (HR 8,435; 95% KI 1,511 – 47,099; $p = 0,015$) in der untersuchten Population ist.

Studie	Population (SOT / HSCT), Studiendesign & Titel	Endpunkte (Mortalität / Transplant Status / GVHD / Opportunistische Infektion / CMV-Organmanifestation)
5. Avery 2016 (57)	SOT, HSCT, GCV-Resistenz & GCV-Refraktilität Retrospektive Analyse von 39 Patienten (22 SOT, 17 HSCT) Titel: Outcomes in Transplant Recipients Treated with Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection	Mortalität: 32 der 39 Patienten wurden auf Vorhandensein einer GCV-Resistenzmutation untersucht, bei 15 wurde eine CMV-Infektion mit GCV-Resistenz dokumentiert. Die 24 verbleibenden Patienten waren GCV-Refraktär. Alle Patienten wurden mit Foscarnet behandelt. Eine CMV-Erkrankung wurde bei 11 Patienten diagnostiziert (28,2%), eine CMV-Infektion lag bei 28 Patienten vor (71,8%). 12 Patienten verstarben innerhalb eines Jahres nach Transplantation. 10/12 waren Empfänger einer HSCT. 42% der verstorbenen litten an einer CMV-Erkrankung, im Vergleich zu 28% in der gesamten Population (p=0,48).
6. Fisher 2017 (50)	SOT, GCV-Resistenz Retrospektive Analyse von 37 Patienten mit GCV-resistenter CMV-Infektion gematcht mit 109 Kontrollen mit GCV-sensitiver CMV-Infektion. Titel: Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients	Mortalität, Hospitalisierungsdauer: Insgesamt wurden 3467 Patienten gescreent und 37 (1%) mit einer GCV-resistenten CMV-Infektion identifiziert. Die Patienten mit GCV-resistenter CMV wurden mit 109 Kontrollen verglichen. Innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose war eine GCV-resistente CMV-Infektion mit einer höheren Mortalität verbunden (11% vs. 1%, p=0,004). Weiterhin lag eine geringere Anzahl von nicht-hospitalisierten Lebenstagen bei den Patienten mit GCV-resistenter CMV Infektion vor (73 vs. 81, p=0,039) sowie ein häufigeres Auftreten verringerter Nierenfunktion (42% vs. 19%, p=0,008).
7. Mehta Steinke 2021 (55)	SOT, HSCT, GCV-Resistenz & GCV-Refraktilität Retrospektive Analyse von 16 Patienten (10 SOT, 6 HSCT) mit GCV-resistenter oder -refraktärer CMV-Infektion Titel: Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection	Mortalität: In der untersuchten Population von 16 Patienten wurden 12 auf eine GCV-Resistenzmutation untersucht, bei 10 wurde eine GCV-Resistenzmutation festgestellt. Alle Patienten wurden mit Cidofovir behandelt. Drei (18,8%) der Patienten wiesen eine CMV-Erkrankung auf, 6 (37,5%) Patienten litten an renalen Nebenwirkungen. Bei 50% konnte die CDV Behandlung die CMV-Infektion nicht kontrollieren. 8 der 16 Patienten verstarben, jeweils 4 SOT und 4 HSCT Empfänger.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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. Schmidt T, Mihm, J., Sester, U., Sester, M. Management der Cytomegalievirus-Infektion nach solider Organtransplantation 2021 [29.11.2021]. Available from: https://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Kliniken_und_Institute/Infektionsmedizin/Prof_Transplantation/Diagnostik/2019_Schmidt_Sester_CME_CMV.pdf.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Zytomegalievirus-Infektion - Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin Januar 2014. Epidemiologischen Bulletin, [Internet]. 2014. 28.10.2022; (Nr. 3). Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/03_14.pdf?__blob=publicationFile.
3. 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.
4. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2016;128(23):2624-36.
5. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clinical microbiology reviews. 2009;22(1):76-98.
6. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. PLoS One. 2018;13(7):e0200267.
7. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. Vox sanguinis. 2004;86(1):41-4.
8. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A, editors. Cytomegalovirus seroprevalence among children and adolescents in Germany: data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. Open forum infectious diseases; 2016: Oxford University Press.
9. Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber: Zytomegalievirus-Infektion 2014 [28.10.2022]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html.
10. 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., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge 2007.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S2k-Leitlinie: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie 2019 [29.11.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/093-0021_S2k_Virusinfektionen-

Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie 2019-06.pdf.

12. Beam E, Lesnick T, Kremers W, Kennedy C, Razonable R. Cytomegalovirus disease is associated with higher all-cause mortality after lung transplantation despite extended antiviral prophylaxis. *Clinical transplantation*. 2016;30(3):270-8.
13. Felipe CR, Ferreira AN, Bessa A, Abait T, Ruppel P, Paula Mid, et al. The current burden of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving no pharmacological prophylaxis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2017;39:413-23.
14. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S23-s31.
15. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(20):2427-38.
16. Xiao Y, Song J, Jiang Z, Li Y, Gao Y, Xu W, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Med Sci*. 2014;11(6):652-7.
17. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(5):515-25.
18. Ono G, Medina Pestana JO, Aranha Camargo LF. Late cytomegalovirus (CMV) infections after kidney transplantation under the preemptive strategy: Risk factors and clinical aspects. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(2):e13035.
19. Jorgenson MR, Descourouez JL, Cardinale B, Lyu B, Astor BC, Garg N, et al. Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13080.
20. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(12):3665-73.
21. Camargo JF, Kimble E, Rosa R, Shimose LA, Bueno MX, Jeyakumar N, et al. Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Preemptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):806-14.
22. 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.
23. McBride JM, Sheinson D, Jiang J, Lewin-Koh N, Werner BG, Chow JKL, et al. Correlation of Cytomegalovirus (CMV) Disease Severity and Mortality With CMV Viral Burden in CMV-Seropositive Donor and CMV-Seronegative Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(2).
24. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):1-10.

25. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5).
26. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med.* 2018;66(4):95-101.
27. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *The Lancet.* 2000;355(9220):2032-6.
28. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, et al. Use of viral load as a surrogate marker in clinical studies of cytomegalovirus in solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases.* 2018;66(4):617-31.
29. Valkova V, Jircikova J, Trnkova M, Steinerova K, Keslova P, Lanska M, et al. The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a multicenter retrospective study. *Neoplasma.* 2016;63(5):743-51.
30. Dropulic LK. The impact of cytomegalovirus infection on solid organ transplantation. *ADVANCED STUDIES IN MEDICINE.* 2006;6(7):319.
31. Erard V, Guthrie KA, Seo S, Smith J, Huang M, Chien J, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(1):31-9.
32. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases.* 2019;19(8):e260-e72.
33. 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.
34. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1420-6.
35. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2017:ciw668.
36. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S78-86.
37. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013;45(3):260-71.
38. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2019;19(2):573-84.
39. Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A, et al. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *Journal of medical virology.* 2013;85(5):893-8.
40. Hammond S, Martin S, Roberts K, Gabardi S, Fuhlbrigge A, Camp P, et al. Cytomegalovirus disease in lung transplantation: impact of recipient seropositivity and duration of antiviral prophylaxis. *Transplant Infectious Disease.* 2013;15(2):163-70.

41. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018;7(1):1-16.
42. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):319-37.
43. Özdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralto SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(2):125-36.
44. Lumberras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20:19-26.
45. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res.* 2017;37(12):6551-6.
46. 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.
47. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13512.
48. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31.
49. Hakki M, Chou S. The biology of cytomegalovirus drug resistance. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(6):605-11.
50. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):57-63.
51. Vejrazkova E, Pliskova L, Hubacek P, Kostal M, Zavrelova A, Radocha J, et al. Clinical and genotypic CMV drug resistance in HSCT recipients: a single center epidemiological and clinical data. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):146-9.
52. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2101-9.
53. 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.
54. Freeman J, R. B. The 'Indirect' Effects of Cytomegalovirus Infection. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(11):2453-8.
55. Mehta Steinke SA, Alfares M, Valsamakakis A, Shoham S, Arav-Boger R, Lees L, et al. Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transplant Infectious Disease.* 2021;23(3):e13521.
56. 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.

57. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016;100(10):e74-80.
58. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) 240 mg/-480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Oktober 2021. 2021.
59. ratiopharm GmbH. Fachinformation: Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2021. 2021.
60. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Cymeven®. Stand der Information: Februar 2022. 2022.
61. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation: Valtrex 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2021. 2021.
62. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect CP® Biotest 100 E/ml Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2022. 2022.
63. Ruell J, Barnes C, Mutton K, Foulkes B, Chang J, Cavet J, et al. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(1):55-61.
64. Solano C, Gimenez E, Pinana JL, Hernandez-Boluda JC, Amat P, Vinuesa V, et al. When should preemptive antiviral therapy for active CMV infection be withdrawn from allogeneic stem cell transplant recipients? *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(10):1448-51.
65. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poire X, Uknis M, Wu J, et al. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1136-47.
66. Zavras P, Su Y, Fang J, Stern A, Gupta N, Tang Y, et al. Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(8):1482-91.
67. Razonable RR, Åsberg A, Rollag H, Duncan J, Boisvert D, Yao JD, et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(11):1546-53.
68. Link Care - Applied Health Economics. Delphi Panel and qualitative interviews with clinical experts in the therapeutic area of CMV viremia and CMV disease after SOT and HSCT. 2022.
69. Clinigen Healthcare B.V. Fachinformation: Foscavir. Stand der Information: Juni 2022. 2022.
70. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation: Tillomed® (Cidofovir) 75 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2017. 2017.
71. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):689-712.
72. Phoompoung P, Ferreira VH, Tikkanen J, Husain S, Viswabandya A, Kumar D, et al. Letermovir as salvage therapy for cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Transplantation*. 2020;104(2):404-9.
73. Schubert L, Fisecker L, Thalhammer F, Burgmann H, Steininger C. Letermovir for the compassionate therapeutic use of cytomegalovirus infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(2):435-9.

74. Turner N, Strand A, Grewal DS, Cox G, Arif S, Baker AW, et al. Use of letermovir as salvage therapy for drug-resistant cytomegalovirus retinitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(3):e02337-18.
75. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.
76. Teschner D, Knop J, Piehl C, Junker S, Witzke O. Cytomegalovirus infection and rehospitalization rates after allogeneic hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: a retrospective cohort study using German claims data. *Infection*. 2022.
77. Ar MC, Ozbalak M, Tuzuner N, Bekoz H, Ozer O, Ugurlu K, et al. Severe bone marrow failure due to valganciclovir overdose after renal transplantation from cadaveric donors: four consecutive cases. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1648-53.
78. Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(1):23-36.
79. Takahashi K, Nagai S, Safwan M, Liang C, Ohkohchi N. Thrombocytopenia after liver transplantation: Should we care? *World J Gastroenterol*. 2018;24(13):1386-97.
80. Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Davis C, Corey L, et al. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs. *Haematologica*. 2011;96(12):1838.
81. Khalil MAM, Khalil MAU, Khan TFT, Tan J. Drug-Induced Hematological Cytopenia in Kidney Transplantation and the Challenges It Poses for Kidney Transplant Physicians. *Journal of transplantation*. 2018;2018:9429265-.
82. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, van Walraven C. Mycophenolate Mofetil Dose Reduction and the Risk of Acute Rejection after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(9):2381-6.
83. Park SY, Kim YH, Han DJ, Park SK, Park JS, Sung H, et al. Efficacy of a strategy for discontinuing pre-emptive ganciclovir therapy after a negative cytomegalovirus antigenaemia test result in seropositive kidney transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(5):1209-11.
84. Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:874601.
85. Takahata M, Hashino S, Nishio M, Sugita J, Shigematsu A, Onozawa M, et al. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(6):810-5.
86. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):1-10.
87. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(1):44-69.
88. Egger S, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(7):1197-203.
89. Alraddadi B, Nierenberg NE, Price LL, Chow JK, Poutsika DD, Rohrer RJ, et al. Characteristics and outcomes of neutropenia after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2016;22(2):217-25.

90. Mavrakanas TA, Fournier M-A, Clairoux S, Amiel J-A, Tremblay M-E, Vinh DC, et al. Neutropenia in kidney and liver transplant recipients: Risk factors and outcomes. *Clinical Transplantation*. 2017;31(10):e13058.
91. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(6):2502-8.
92. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2001;97(2):388-92.
93. Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, Curtis J, Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(11):1249-64.
94. Foster GG, Grant MJ, Thomas SM, Cameron B, Raiff D, Corbet K, et al. Treatment with Foscarnet after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Is Associated with Long-Term Loss of Renal Function. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(9):1597-606.
95. Yang Y, Yu B, Chen Y. Blood disorders typically associated with renal transplantation. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:18.
96. Hodowanec AC, Pikis A, Singer ME. The Development of Therapeutics for the Treatment and Prevention of CMV Disease in the Transplant Population: A Regulatory Perspective. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(Supplement_1):S109-S12.
97. Food and Drug Administration. Cytomegalovirus in Transplantation: Developing Drugs to Treat or Prevent Disease Guidance for Industry 2020. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cytomegalovirus-transplantation-developing-drugs-treat-or-prevent-disease>.
98. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) 2021. 2022. Available from: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht>.
99. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2021 Deutsches Register Stammzelltransplantationen (DRST). 2022. Available from: <http://www.drst.de/drst/download.html>.
100. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH. Altersklassen HSCT in Deutschland 2021 aus dem InEK Datenbrowser 2022. Available from: <https://datenbrowser.inek.org/>.
101. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH. Altersklassen SOT in Deutschland 2021 aus dem InEK Datenbrowser 2022. Available from: <https://datenbrowser.inek.org/>.
102. Takeda GmbH. Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2022.
103. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2022. 2022 [17.10.2022]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
104. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2022 [17.10.2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

105. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen. 2022 [17.10.2022]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
106. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. 2022 [17.10.2022]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
107. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *The Lancet*. 2000;356(9230):645-9.
108. Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, Leischner J, Villanueva J, Durazo R, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2002;21(12):1274-82.
109. Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(1):128-35.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-19 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 3-19: 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				
Maribavir	Gesamte Zielpopulation	400 mg (2x 200 mg) 2x täglich (Tagesdosis 800 mg)	Eine Episode	Eine Episode umfasst 8 Wochen oder 56 Tage.
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus in Tabelle 3-19 wird basierend auf der Fachinformation zu Maribavir angegeben (1). Die Fachinformation führt in Abschnitt 4.2 aus:

„Dosierung

Die empfohlene Dosis von LIVTENCITY beträgt 400 mg (zwei Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.“

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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			
Maribavir	Gesamte Zielpopulation	400 mg (2x 200 mg) 2x täglich (Tagesdosis 800 mg) Behandlungsdauer 8 Wochen, je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.	56
<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>			

Der Behandlungsmodus basiert auf der Fachinformation (1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Maribavir	Gesamte Zielpopulation	56 Tage	400 mg (2x 200 mg) 2x täglich (Tagesdosis 800 mg)	800 mg x 56 = 44.800 mg 4 Tabletten x 56 = 224 Tabletten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation (1).

Entsprechend der Angaben der Fachinformation erhält jeder Patient 800 mg Maribavir pro Tag über einen Zeitraum von einer Behandlungsepisode entsprechend 8 Wochen oder 56 Tagen. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von $56 \times 800 \text{ mg} = 44.800 \text{ mg}$ Maribavir pro Patient.

Maribavir wird in Tabletten mit einer Wirkstärke von 200 mg verabreicht. Daraus folgt ein Verbrauch von 4 Tabletten pro Tag. Daraus ergibt sich bei einer Anwendung über 56 Tage ein Jahresverbrauch von 224 Tabletten.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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		
Maribavir	9.135,92 € (1 Packung mit 28 Tabletten mit 200 mg Wirkstärke)	8.615,69 € (1,77 €; 518,46 €)
	18.214,22 € (1 Packung mit 56 Tabletten mit 200 mg Wirkstärke)	17.175,52 € (1,77 €; 1.036,93 €)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 basieren auf den Angaben, die bei der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) zur Veröffentlichung zum 01.12.2022 eingereicht wurden. Dargestellt sind die Apothekenabgabepreise (Apothekenverkaufspreise, Taxe-VK, inkl. 19 % MwSt.) vor und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (2).

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €

Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Der Apothekenabgabepreis von Maribavir (Livtency®) beträgt für eine Packung mit 28 Tabletten mit 200 mg Wirkstärke (PZN 17525238) mit einem Stand zum 01.12.2022 9.135,92 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und § 130a Abs. 1 SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 8.615,69 €. Die Herleitung der Preisberechnung findet sich in Tabelle 3-23

Tabelle 3-23: Maribavir: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform, Packung zu 28 Tabletten

Maribavir 28 Tabletten zu 200 mg Wirkstärke (PZN 17525238)	
Herstelleraabgabepreis (APU/HAP)	7.406,63 €
Apothekenabgabepreis (AVP, Taxe-VK)	9.135,92 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V)	518,46 €
Abzgl. Apothekenrabatt (§ 130 Abs. 1 SGB V)	1,77 €
Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	8.615,69 €
Ref.: IFA GmbH, Lauer-Fischer, Stand: 01.12.2022 (2)	

Für eine Packung Maribavir (Livtency®) mit 56 Tabletten mit 200 mg Wirkstärke (PZN 17525712) beträgt der Apothekenabgabepreis mit einem Stand zum 01.12.2022 18.214,22 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und § 130a Abs. 1 SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 17.175,52 €. Die Herleitung der Preisberechnung findet sich in Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Maribavir: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform, Packung zu 56 Tabletten

Maribavir 56 Tabletten zu 200 mg Wirkstärke (PZN 17525712)	
Herstelleraabgabepreis (APU/HAP)	14.813,26 €
Apothekenabgabepreis inkl. (AVP, Taxe-VK)	18.214,22 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V)	1.036,93 €
Abzgl. Apothekenrabatt (§ 130 Abs. 1 SGB V)	1,77 €
Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	17.175,52 €
Ref.: IFA GmbH, Lauer-Fischer, Stand: 01.12.2022 (2)	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 Fachinformation 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Maribavir	Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Tacrolimus	10	10
	Patienten, die mit Cyclosporin behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Cyclosporin	10	10
	Patienten, die mit Sirolimus oder Everolimus behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Sirolimus oder Everolimus	10	10

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation zu Maribavir führt in Abschnitt 4.4 aus (1):

„Gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva

LIVTENCITY hat das Potenzial, die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). Die Plasma-Konzentration solcher Immunsuppressiva muss während der Behandlung mit LIVTENCITY engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit LIVTENCITY, und die Dosierung ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2).“

Die Fachinformation macht keine spezifischen Angaben zur Frequenz und Dauer der Untersuchungen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird von einer Untersuchung pro Woche für die Dauer des Behandlungszeitraums von acht Wochen und für zwei weitere Wochen nach Absetzen von Maribavir ausgegangen.

Es wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit einem der vier aufgeführten Immunsuppressiva behandelt werden.

Weiterhin muss im Behandlungsverlauf die CMV-Viruslast in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, um den Behandlungserfolg beurteilen zu können. Dies ist für alle Patienten im Anwendungsgebiet erforderlich und ist unabhängig von der Behandlung mit Maribavir und wird daher für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Überwachung Plasmakonzentration Tacrolimus: EBM-Ziffer 32379 (FK 506) Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Tacrolimus	31,90 €
Überwachung Plasmakonzentration Cyclosporin: EBM-Ziffer 32374 Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Cyclosporin	29,60 €
Überwachung Plasmakonzentration Sirolimus oder Everolimus: EBM-Ziffer 32381 Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, ähnliche Untersuchungen unter Angabe der Art der Untersuchung, Sirolimus oder Everolimus	15,90 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung führt die in Tabelle 3-26 genannten EBM-Ziffern für die Quantitative Bestimmung von Tacrolimus (32379), Cyclosporin (32374), Sirolimus (32381) und Everolimus (32381) an (3).

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Maribavir	Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Tacrolimus	319,00 €
	Patienten, die mit Cyclosporin behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Cyclosporin	296,00 €
	Patienten, die mit Sirolimus oder Everolimus behandelt werden	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Sirolimus oder Everolimus	159,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maribavir	Gesamte Zielpopulation	68.702,08 € ^a	159,00 € - 319,00 €	-	68.861,08 € - 69.021,08 €
a: Die Arzneimittelkosten pro Patient ergeben sich aus einer 8-wöchigen Behandlung mit 4 Tabletten pro Tag unter Verwendung von insgesamt 4 Packungen zu 56 Tabletten (PZN 17525712), also 4 x 17.175,52 € = 68.702,08 €					

Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten im Excel-Format findet sich in Modul 5 (4).

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 im vorliegenden Dossier betrachtete Anwendungsgebiet bezieht sich auf erwachsene Patienten mit einer CMV-Infektion oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien einschließlich mit GCV, VGCV, CDV oder Foscarnet, die sich einer HSCT oder SOT unterzogen haben. In dieser fortgeschrittenen Therapiesituation gibt es derzeit kein spezifisch zugelassenes Arzneimittel. Die in der klinischen Praxis eingesetzten antiviralen Mittel werden größtenteils off-label verordnet und sind mit einer hohen Toxizität assoziiert, siehe Abschnitt 3.2.2 und Tabelle 3-4.

Mit Maribavir steht jetzt ein effektives und gut verträgliches Arzneimittel zur Behandlung einer refraktären CMV-Infektion oder -Erkrankung (mit oder ohne Resistenz) nach HSCT oder SOT zur Verfügung.

Entsprechend der Herleitungen in Abschnitt 3.2.4, geht Takeda von einer GKV-relevanten Zielpopulation von 88 bis 131 Patienten aus. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der vorliegenden Indikation wird ein entsprechend hoher Versorgungsanteil in der Zielpopulation erwartet. Eine konkrete Abschätzung ist jedoch vor dem Hintergrund der sehr heterogenen Behandlungslandschaft nicht möglich.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist die gleichzeitige Verabreichung von Maribavir mit Valganciclovir / Ganciclovir kontraindiziert, da Maribavir die antivirale Wirkung von Ganciclovir und Valganciclovir antagonisieren kann, indem es die vom humanen CMV durch das Gen UL97 exprimierte Serin- / Threoninkinase inhibiert, die für die Aktivierung / Phosphorylierung von Ganciclovir und Valganciclovir erforderlich ist.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche können durch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung auftreten. In der Studie SHP620-303 brachen 13,2 % der Patienten des Maribavir-Arms die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (im Vergleich zu 31,9 % der Patienten im IAT-Arm, $p < 0,001$) (5) (siehe Table 14.3.1.28.1 im referenzierten Dokument).

Patientenpräferenzen

Aufgrund des guten Sicherheitsprofils, der in klinischen Studien nachgewiesenen antiviralen Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und der oralen Applikationsform von Maribavir ist eine hohe Präferenz der Patienten für das zu bewertende Arzneimittel zu erwarten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine belastbare Vorhersage der Anteile der Versorgung im ambulanten und stationären Bereich ist vor Marktzugang, also ohne Daten aus dem Behandlungsalltag, nicht verlässlich möglich.

Es ist anzunehmen, dass der Behandlungsbeginn der refraktären (mit oder ohne Resistenz) CMV-Infektion oder -Erkrankung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den meisten Fällen nicht während der Transplantationshospitalisierung erfolgt.

Aufgrund der oralen Darreichungsform ermöglicht Maribavir eine ambulante Behandlung, was zu einer Abnahme der Hospitalisierungsdauer bzw. der Zahl der Krankenhausaufenthalte im Anwendungsgebiet führen kann.

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.

Eine valide Prognose der Versorgungsanteile ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Es wird keine Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Angaben zur Dosierung und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation zu Maribavir entnommen (1). Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen (3). Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten gemäß Angaben aus der LAUER-Steuer[®] berechnet (2).

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. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency[®]. Stand: November 2022. 2022.
2. Informationsstelle für Arzneispezialitäten - IFA GmbH. IFA-Auftragsbestätigung. 2022.

3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2022 [27.10.2022]. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
4. Takeda GmbH. Maribavir Jahrestherapiekosten. 2022.
5. Takeda GmbH. Zusätzliche Analysen Studie SHP620-303 - Tabellen. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Fachinformation zu Maribavir (1) benennt folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Anwendungsgebiete

Maribavir wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder - Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben.

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Maribavir sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die oder der über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten verfügt, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Maribavir beträgt 400 mg (zwei Tabletten mit je 200 mg) zweimal täglich, d. h. eine Tagesdosis von 800 mg für 8 Wochen. Je nach der klinischen Situation der einzelnen Patientin/des einzelnen Patienten kann eine Individualisierung der Behandlungsdauer erforderlich werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit den starken Cytochrom-P450-3A(CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da es zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir kommen kann.

Falls eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit anderen starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden

werden kann, sollte die Maribavir -Dosis auf 1200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Auslassen einer Dosis

Patientinnen und Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass, wenn eine Dosis Maribavir vergessen wird und die nächste Dosis innerhalb der nächsten 3 Stunden eingenommen werden sollte, die vergessene Dosis ausgelassen und mit dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden soll. Patientinnen und Patienten sollten die nächste Dosis nicht verdoppeln oder mehr Maribavir als verordnet einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patientinnen und Patienten über einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Für Patientinnen und Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Maribavir notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von Maribavir bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) vor, einschließlich bei Dialysepatientinnen und -patienten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) sind bei Dialysepatientinnen und -patienten voraussichtlich keine Dosisanpassungen erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung von Maribavir notwendig. Es liegen keine Studien zur Anwendung von Maribavir bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Es ist nicht bekannt, ob sich die Maribavir-Exposition bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung signifikant erhöhen würde. Somit ist bei Anwendung von Maribavir an Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maribavir bei Patientinnen und Patienten unter einem Alter von 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Maribavir ist ausschließlich zur Einnahme bestimmt. Es kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtablette kann im Ganzen eingenommen oder zerdrückt werden.

Die zerdrückte Filmtablette kann auch über eine nasogastrale oder orogastrale Sonde gegeben werden.

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung mit Ganciclovir oder Valganciclovir (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Virologisches Versagen während der Behandlung und Wiederauftreten nach der Behandlung

Während und nach der Behandlung mit Maribavir kann es zu virologischem Versagen kommen. Virologische Rückfälle während der Nachbehandlung traten in der Regel innerhalb von 4-8 Wochen nach Beendigung der Behandlung auf. Einige mit einer Maribavir-Resistenz assoziierten pUL97-Substitutionen führen zu einer Kreuzresistenz gegenüber Ganciclovir und Valganciclovir. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, ist die CMV-DNA-Konzentration zu überwachen und der Patient auf mögliche Resistenzmutationen zu untersuchen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Maribavir-Resistenzmutationen festgestellt werden.

CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung

Es liegen keine Studien zu Maribavir bei Patientinnen und Patienten mit CMV-Infektion des Zentralnervensystems vor. Basierend auf präklinischen Daten wird für Maribavir eine niedrige ZNS-Penetration im Vergleich zu den Plasmawerten erwartet (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3 der Fachinformation). Eine Wirksamkeit von Maribavir zur Behandlung von CMV-Infektionen des ZNS (z. B. Meningoenzephalitis) wird somit nicht erwartet.

Gleichzeitige Anwendung mit Immunsuppressiva

Maribavir hat das Potenzial, die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-P450 (CYP)3A/P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). Die Plasma-Konzentration solcher Immunsuppressiva muss während der Behandlung mit Maribavir engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit Maribavir, und die Dosierung ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir und bestimmten anderen Arzneimitteln kann zu bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen führen. In einigen Fällen kann es zu folgenden Auswirkungen kommen:

- mögliche klinisch signifikante Nebenwirkungen infolge stärkerer Exposition gegenüber gemeinsam angewendeten anderen Arzneimitteln
- verminderte therapeutische Wirkung von Maribavir

In Tabelle 3-29 sind Maßnahmen zur Vorbeugung von oder Handhabung solcher bekannten oder potenziell signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit entsprechenden Dosierungsempfehlungen angegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Maribavir

Maribavir wird vorrangig über CYP3A metabolisiert. Somit wird erwartet, dass Arzneimittel, die CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren sind, Auswirkungen auf die Clearance von Maribavir haben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Maribavir führen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Maribavir zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und Johanniskraut) die Maribavir-Plasmakonzentration signifikant verringert, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann. Deshalb sollten alternative Arzneimittel in Betracht gezogen werden, die keine CYP3A-Induktoren sind.

Die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit den starken Cytochrom-P450-3A (CYP3A)-Induktoren Rifampicin, Rifabutin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit anderen starken oder mittelstarken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Phenytoin) nicht vermieden werden kann, sollte die Maribavir -Dosis auf 1200 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Auswirkungen von Maribavir auf andere Arzneimittel

Eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit Valganciclovir/Ganciclovir ist kontraindiziert. Maribavir kann die antivirale Wirkung von Ganciclovir und Valganciclovir antagonisieren, indem es die vom humanen CMV durch das Gen UL97 exprimierte Serin-/Threoninkinase inhibiert, die für die Aktivierung/Phosphorylierung von Ganciclovir und Valganciclovir erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1 der Fachinformation).

Basierend auf Ergebnissen aus In-vitro-Untersuchungen und klinischen Studien zu Wechselwirkungen sind bei therapeutischen Konzentrationen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, wenn Maribavir zusammen mit Substraten von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 und 2B7, Gallensalzexportpumpe (BSEP), Multiarzneimittel und Toxin Extrusions-Protein (MATE)/2K, organischem Anionentransporter (OAT)1, organischem Kationentransporter (OCT)1 und OCT2 oder organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1 und OATP1B3 angewendet wird (siehe Tabelle 3-29 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Maribavir wirkte in vitro als Induktor des CYP1A2-Enzyms. Es liegen keine klinischen Daten vor, um ein Interaktionsrisiko über eine CYP1A2-Induktion in vivo auszuschließen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Arzneimitteln, die empfindliche Substrate von CYP1A2 mit einem engen therapeutischen Fenster sind (z. B. Tizanidin und Theophyllin), vermieden werden, da ein Risiko für eine mangelnde Wirksamkeit von CYP1A2-Substraten besteht.

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Maribavir erhöhte sich die Plasmakonzentration von Tacrolimus (siehe Tabelle 3-29). Bei einer gleichzeitigen Anwendung der Immunsuppressiva Tacrolimus, Cyclosporin, Everolimus oder Sirolimus zusammen mit Maribavir sollte die Wirkstoffkonzentration der Immunsuppressiva während der gesamten Behandlung mit Maribavir engmaschig überwacht werden, insbesondere nach Beginn und Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Tabelle 3-29).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir in vitro ein Inhibitor des P-gp-Transporters. In einer klinischen Studie erhöhte sich bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Maribavir die Plasmakonzentration von Digoxin (siehe Tabelle 3-29). Daher ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Maribavir zusammen mit empfindlichen P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran) Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis bei Bedarf reduziert werden (siehe Tabelle 3-29).

In klinisch relevanter Konzentration war Maribavir in vitro ein Inhibitor des BCRP-Transporters. Deshalb wird davon ausgegangen, dass eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit sensitiven BCRP-Substraten, wie z. B. Rosuvastatin, zu einer erhöhten Exposition und somit zu Nebenwirkungen führen kann.

In vitro ist Maribavir ein OAT3-Inhibitor. Deshalb könnten sich Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über OAT3 transportiert werden, erhöhen (z. B. Ciprofloxacin, Imipenem und Cilastin).

In vitro ist Maribavir ein MATE1-Inhibitor. Es liegen keine klinischen Daten dazu vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Maribavir mit empfindlichen MATE1-Substraten (z. B. Metformin) potenziell klinisch relevante Wechselwirkungen verursachen könnte.

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von Maribavir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln vorgenommen werden, sollten die Dosen nach Beendigung der Anwendung von Maribavir wieder neu angepasst werden. Tabelle 3-29 enthält eine Liste von bekannten oder potenziell klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen. Die aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Maribavir durchgeführt wurden, oder sind zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Maribavir auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-29: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Säurereduzierende Arzneimittel		
Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Lösung zum Einnehmen) (20 ml Einzeldosis, Maribavir 100 mg Einzeldosis)	↔ Maribavir AUC 0,89 (0,83; 0,96) C _{max} 0,84 (0,75; 0,94)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Famotidin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Pantoprazol	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Omeprazol	↔ Maribavir ↑ Konzentrationsverhältnis Omeprazol im Plasma/ 5-Hydroxyomeprazol 1,71 (1,51; 1,92) 2 Stunden nach der Dosis (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antiarrhythmika		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Digoxin AUC 1,21 (1,10; 1,32) C _{max} 1,25 (1,13; 1,38) (P-gp-Inhibition)	Bei gemeinsamer Anwendung von Maribavir und Digoxin ist Vorsicht geboten. Die Digoxin-Konzentration im Serum ist zu überwachen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Maribavir muss die Dosis empfindlicher P-gp-Substrate wie Digoxin möglicherweise verringert werden.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Antibiotika		
Clarithromycin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Antikonvulsiva wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg Einzeldosis)	↑ Maribavir AUC 1,53 (1,44; 1,63) C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) (CYP3A- und P-gp-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Voriconazol (200 mg zweimal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition) ↔ Voriconazol AUC 0,93 (0,83; 1,05) C _{max} 1,00 (0,87; 1,15) (CYP2C19-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antihypertensiva		
Diltiazem	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Arzneimittel gegen Mykobakterien		
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifabutin nicht empfohlen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↓ Maribavir AUC 0,40 (0,36; 0,44) C _{max} 0,61 (0,52; 0,72) C _{trough} 0,18 (0,14; 0,25) (CYP3A- und CYP1A2-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Rifampin nicht empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Antitussiva		
Dextromethorphan (30 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ Dextrophan AUC 0,97 (0,94; 1,00) C _{max} 0,94 (0,88; 1,01) (CYP2D6-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ZNS-Stimulanzen		
Kräuterpräparate		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Aufgrund einer möglichen Verringerung der Wirksamkeit von Maribavir wird eine gleichzeitige Anwendung von Maribavir und Johanniskraut nicht empfohlen.
HIV-Virostatika		
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Efavirenz Etravirin Nevirapin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↓ Maribavir (CYP3A-Induktion)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wird eine Dosisanpassung von Maribavir auf 1 200 mg zweimal täglich empfohlen.
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Tenofoviridisoproxil Tenofoviralfenamid Abacavir Lamivudin Emtricitabin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Proteaseinhibitoren		
Mit Ritonavir geboosterte Proteaseinhibitoren (Atazanavir, Darunavir, Lopinavir)	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Maribavir (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ Maribavir ↔ Dolutegravir	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (BCRP-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Rosuvastatin ^a	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Rosuvastatin (BCRP-Inhibition)	Patientinnen und Patienten sollten engmaschig auf Rosuvastatin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden, insbesondere auf das Auftreten von Myopathie und Rhabdomyolyse.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin ^a Everolimus ^a Sirolimus ^a	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↑ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentrationen von Ciclosporin, Everolimus und Sirolimus sind engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
Tacrolimus ^a	↑ Tacrolimus AUC 1,51 (1,39; 1,65) C _{max} 1,38 (1,20; 1,57) C _{trough} 1,57 (1,41; 1,74) (CYP3A/P-gp-Inhibition)	Die Konzentration von Tacrolimus ist engmaschig zu überwachen, insbesondere nach der Einleitung und dem Absetzen von Maribavir. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.
Orale Antikoagulanzen		
Warfarin (10 mg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich)	↔ S-Warfarin AUC 1,01 (0,95; 1,07) (CYP2C9-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Orale kontrazeptive Steroide mit systemischer Wirkung	Interaktion nicht untersucht. Erwartet: ↔ orale kontrazeptive Steroide (CYP3A-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wirkung auf das geometrische Mittelverhältnis (90 %-KI) (wahrscheinlicher Wirkmechanismus)	Empfehlungen bei gemeinsamer Anwendung mit Maribavir
Sedativa		
Midazolam (0,075 mg/kg Einzeldosis, Maribavir 400 mg zweimal täglich für 7 Tage)	↔ Midazolam AUC 0,89 (0,79; 1,00) C _{max} 0,82 (0,70, 0,96)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
↑ = Anstieg, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung KI = Konfidenzintervall, SD = Einzeldosis, QD = einmal täglich, BID = zweimal täglich *AUC_{0-∞} für die Einzeldosis, AUC₀₋₁₂ für die zweimal tägliche Dosierung Hinweis: Die Tabelle ist nicht vollständig, zeigt aber Beispiele für klinisch relevante Wechselwirkungen. ^a Siehe betreffende Fachinformation.		

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Maribavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Maribavir während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Maribavir die Plasmakonzentrationen von oralen kontraceptiven Steroiden mit systemischer Wirkung beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Maribavir/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Maribavir unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Maribavir am Menschen durchgeführt. Bei Ratten wurden in einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsleistung festgestellt. Allerdings wurde bei Dosen ≥ 100 mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der empfohlenen humanen Dosis [recommended human dose, RHD] entspricht) eine Verringerung der Lineargeschwindigkeit der Spermien beobachtet. In präklinischen Studien an Ratten und

Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane bei männlichen oder weiblichen Tieren festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Maribavir hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Angaben zu Nebenwirkungen wurden während der Behandlungsphase und der Follow-up-Phase der Phase-3-Studie bis Studienwoche 20 erhoben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die mittlere Exposition gegenüber Maribavir betrug 48,6 Tage (Standardabweichung [SD] 13,82 Tage) mit einer maximalen Behandlungsdauer von 60 Tagen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mindestens 10 % der Teilnehmenden in der Maribavir -Gruppe auftraten, waren: Geschmacksstörung (46 %), Übelkeit (21 %), Diarrhö (19 %), Erbrechen (14 %) und Ermüdung (12 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (2 %) sowie Übelkeit, Gewichtsabnahme, Ermüdung, erhöhte Wirkstoffkonzentration des Immunsuppressivums und Erbrechen (alle bei > 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt (Tabelle 3-30). Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-30: Unter Maribavir beschriebene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung*
	Häufig	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit
	Häufig	Appetitminderung
Untersuchungen	Häufig	Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums erhöht*, Gewichtsabnahme

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen **

Geschmacksstörungen

Geschmacksstörungen (Ageusie, Dysgeusie, Hypogeusie, Geschmacksstörung) traten bei 46 % der mit Maribavir behandelten Patientinnen und Patienten auf. Diese Ereignisse führten in seltenen Fällen zum Abbruch der Behandlung mit Maribavir (0,9 %) und klangen bei den meisten Patientinnen und Patienten während der Fortsetzung der Therapie (37 %) oder innerhalb eines Medians von 7 Tagen (Kaplan-Meier-Schätzung, 95 %-KI: 4–8 Tage) nach dem Absetzen der Therapie ab.

Erhöhte Plasmakonzentration von Immunsuppressiva

Eine erhöhte Arzneimittelkonzentration des Immunsuppressivums trat bei 9 % der mit Maribavir behandelten Patientinnen und Patienten auf. Maribavir hat das Potenzial, die Arzneimittelkonzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen, die Cytochrom-CYP3A- und/oder P-gp-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind (einschließlich Tacrolimus, Cyclosporin, Sirolimus und Everolimus). (Siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2. der Fachinformation)

Überdosierung

In Studie SHP620-303 erhielt 1 der mit Maribavir behandelten Teilnehmenden an Tag 13 versehentlich eine Überdosis in Form einer zusätzlichen Einzeldosis (d. h. eine Tagesdosis von insgesamt 1200 mg). Nebenwirkungen wurden nicht gemeldet.

In Studie 202 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 40 Teilnehmende Dosen von 1200 mg zweimal täglich für eine mittlere Dauer von etwa 90 Tagen. In Studie SHP620-203 erhielten 40 Teilnehmende Dosen von 800 mg zweimal täglich und 39 Teilnehmende Dosen von 1200 mg zweimal täglich für eine Dauer von maximal 177 Tagen. Es wurden keine nennenswerten Unterschiede im Sicherheitsprofil in einer der Studien im Vergleich zur Gruppe mit 400 mg zweimal täglich in Studie SHP620-303 festgestellt, in der die Teilnehmenden maximal 60 Tage lang Maribavir erhielten.

Es ist kein spezifisches Antidot für Maribavir bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patientin oder den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Maribavir ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer nennenswerten Verringerung der Plasmakonzentration von Maribavir führen wird.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemein

Bei Ratten und Affen wurde eine regenerative Anämie und eine Hyperplasie der Schleimhautzellen im Verdauungstrakt, begleitend mit einer Dehydration, festgestellt, die klinisch mit weichem bis flüssigem Stuhl und Elektrolytveränderungen (nur bei Affen) einhergingen. Bei Affen konnte kein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt werden. Der Wert lag bei < 100 mg/kg/Tag, das heißt bei etwa 0,25 der humanen Exposition

bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (recommended human dose, RHD). Bei Ratten lag der NOAEL bei 25 mg/kg/Tag. Dies entspricht einer Exposition des 0,05- bzw. 0,1-Fachen der humanen Exposition bei der RHD bei jeweils Männern und Frauen.

In vitro wurde für Maribavir keine Phototoxizität nachgewiesen. Das Phototoxizitätspotential beim Menschen wird somit als unwahrscheinlich betrachtet.

Maribavir wurde in geringer Konzentration im Plexus choroideus von Ratten sowie im Gehirn und Liquor von Affen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kanzerogenes Potenzial

Bei Ratten wurde bei einer Dosierung von bis zu 100 mg/kg/Tag kein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen. Bei dieser Dosis entsprach die Exposition bei männlichen Tieren dem 0,2-Fachen und bei weiblichen Tieren dem 0,36-Fachen der humanen Exposition bei der RHD. Bei männlichen Mäusen wurde bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag eine nicht eindeutig nachgewiesene Erhöhung der Inzidenz von Hämangiomen, Hämangiosarkomen und kombinierten Hämangiomen/Hämangiosarkomen in mehreren Geweben gezeigt. Die Relevanz dieser Befunde im Hinblick auf eine Übertragung des Risikos auf den Menschen ist ungewiss, da bei weiblichen Mäusen oder Ratten nach 104-wöchiger Verabreichung keine Auswirkungen zu verzeichnen waren. Zudem wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen nach 13-wöchiger Verabreichung keine neoplastische proliferative Wirkung verzeichnet; die Untersuchungen auf Genotoxizität waren negativ und die Verabreichungsdauer beim Menschen ist in der Regel deutlich kürzer. Bei der nächstniedrigeren Dosis von 75 mg/kg/Tag, die in etwa der 0,35-fachen Exposition bei Männern und etwa der 0,25-fachen Exposition bei Frauen bei der RHD entspricht, wurden keine kanzerogenen Befunde nachgewiesen.

Mutagenese

Maribavir war weder im bakteriellen Rückmutationstest mutagen, noch im Knochenmark-Mikrokerntest klastogen. In Lymphomtests an Mäusen zeigte Maribavir bei fehlender Stoffwechselaktivierung ein mutagenes Potenzial. Bei Stoffwechselaktivierung waren die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig. Insgesamt lässt die vorhandene Evidenz darauf schließen, dass Maribavir kein genotoxisches Potential aufweist.

Reproduktion

Fertilität

In kombinierten Studien zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten zeigte Maribavir keinen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Bei männlichen Ratten wurde bei Dosierungen von ≥ 100 mg/kg/Tag (was schätzungsweise weniger als der humanen Exposition bei der RHD entspricht) jedoch eine Verringerung der Lineargeschwindigkeit der Spermien beobachtet, die sich allerdings nicht auf die männliche Fertilität auswirkte.

Prä- und postnatale Entwicklung

In einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung bei Ratten war Maribavir nicht teratogen und wirkte sich bei Dosierungen von bis zu 400 mg/kg/Tag nicht auf

das embryofetale Wachstum oder die embryofetale Entwicklung aus. Bei allen untersuchten Maribavir-Dosen, die auch für das Muttertier toxisch waren, wurde eine Verringerung der Anzahl lebensfähiger Feten aufgrund einer Zunahme vorzeitiger Resorptionen und von Postimplantationsverlusten beobachtet. Die niedrigste Dosis entsprach in etwa der Hälfte der humanen Exposition bei der RHD. In der Studie zur prä- und postnatalen Toxizität an Ratten wurden bei Maribavir-Dosen ≥ 150 mg/kg/Tag eine Verringerung des Überlebens der Nachkommen aufgrund einer mangelhaften Versorgung durch die Mutter und eine verringerte Körpergewichtszunahme in Verbindung mit einer Verzögerung der Entwicklungsmeilensteine (Ablösung der Ohrmuschel, Augenöffnung und Vorhautlösung) beobachtet. Bei 50 mg/kg/Tag war die postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigt. Fertilität und Paarungsleistung der F1-Generation und deren Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit und lebende Nachkommen zu gebären wurden bis zu einer Dosis von 400 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

Bei Kaninchen war Maribavir bei Dosen bis 100 mg/kg/Tag (etwa dem 0,45-Fachen der menschlichen Exposition bei der RHD) nicht teratogen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 folgenden Angaben stammen aus der Fachinformation zu Maribavir (1).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Maribavir sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt eingeleitet werden, die oder der über Erfahrungen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten verfügt, die einer Transplantation solider Organe oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen wurden, siehe Abschnitt 3.4.1.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 zum EPAR liegt nicht vor.

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

Nicht zutreffend.

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.

Im EU-Risk-Management-Plan (RMP) sind folgende risikominimierende Aktivitäten zusammenfassend beschrieben (Tabelle 3-31) (2):

Tabelle 3-31: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (RMP Vers. 0.5 nach Tabelle V.3 Summary table of pharmacovigilance activities and risk minimization activities by safety concern)

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund einer Erhöhung der Konzentration von Immunsuppressiva	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe die Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Packungsbeilage. Die Verschreiber werden über das Potenzial von Maribavir informiert die Konzentration von Immunsuppressiva zu erhöhen. Den Verschreibern wird empfohlen die Konzentration der relevanten Immunsuppressiva (Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Cyclosporin) engmaschig zu überwachen, insbesondere nach Beginn und Absetzen der Behandlung mit Maribavir und die Dosierung bei Bedarf anzupassen. Weitere Risikominimierungsaktivitäten: Keine.	Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über den Bericht unerwünschter Ereignisse und die Signal Detektion hinausgehen: Fragebogen über die Erhöhung der Konzentration von Immunsuppressiva (IDLI). Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Klinische Studie SHP620-302.
Anwendung bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease [ESRD]) inklusive peritonealer Dialyse oder Hämodialyse	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Weitere Risikominimierungsaktivitäten: Keine.	Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über den Bericht unerwünschter Ereignisse und die Signal Detektion hinausgehen: Keine. Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 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 bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

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 stammen aus der Fachinformation zu Maribavir und dem EU-Risk-Management-Plan.

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 3.4.6 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. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.
2. Takeda GmbH. EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for Maribavir - RMP Version number: 0.5 - Date: 04-August-2022. 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Maribavir mit dem Stand November 2022 führt keine ärztlichen Leistungen an, die zwingend erforderlich sind und eine Anpassung des aktuell gültigen EBM erforderlich machen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.