

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 12.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
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.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen.....	17
Tabelle 3-2: Risikofaktoren für Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung.....	18
Tabelle 3-3: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe	22
Tabelle 3-4: CMV-Reaktivierungsrisiko bei Empfänger:innen einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in, ohne den Einsatz einer CMV-Prophylaxe	23
Tabelle 3-5: Anzahl allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland.....	28
Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen für allo-HSCT an Erwachsenen in Deutschland.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Ergebnisse einer DRST-Registerauswertung zur CMV-Seroprävalenz bei erwachsenen allo-HSCT-Empfänger:innen in den Jahren 2010 bis 2021.....	32
Tabelle 3-9: Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	33
Tabelle 3-10: Patientenzahlen für allo-HSCT und Anteil der CMV-seropositiven Empfänger:innen in Deutschland auf Grundlage der DRG- und DRST-Daten sowie Anteil der GKV-Versicherten unter den Empfänger:innen.....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient:in	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	55

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	75
Tabelle 3-22: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen (1)	76
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV	15
Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).....	21
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom)
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMV	Cytomegalievirus
CMVIG	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
CYP	Cytochrom P450
D	Donor (Spender:in)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRG	Diagnosis-Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V.
ds	Doppelsträngig
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blut-und Knochenmarktransplantationen)
EC	European Commission (Europäische Kommission)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzym-gebundenes immunosorbent Verfahren)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESRD	End Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (festgelegte Stichtage der Europäischen Union)
gB	Glykoprotein B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German-Diagnosis-related group (Deutsche Diagnosebezogene Fallgruppen)
GfV	Gesellschaft für Virologie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IU	International Unit
Ig	Immunglobulin
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
kb	Kilobasen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
mg	Milligramm
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berichtet
OAT	Ornithin Aminotransferase
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide (Organo-Anion-Transporter)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PACMP	Post Approval Change Management Protocol
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PET	Präemptive Therapie
PKV	Private Krankenversicherung
P-gp	P-Glykoprotein
pp	Phosphoprotein
PSURs	Periodic Safety Update Reports
R	Recipient (Empfänger:in)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAL	Sterility Assurance Level
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (Therapeutisches Monitoring)
UGT	Uridin Diphosphat Glucuronyltransferase
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
VTK	Viraler Terminase-Komplex
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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.

Die Europäische Kommission (European Commission, EC) hat, aufgrund einer Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vom

9. November 2017, PREVYMIS® (Letermovir) am 08. Januar 2018 zur „Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT])“ zugelassen (1, 2). Die Zulassung wurde von der Europäischen Kommission im August 2022 unbegrenzt verlängert.

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).

Am 12. Juli 2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2023-B-106) (3).

Der G-BA stellt fest, dass sofern eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, vorrangig eine Therapie mit dem hier vorliegenden Wirkstoff Letermovir empfohlen wird und legt somit in der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz erneut „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten, im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe, als zVT fest. MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA:

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

„Zugelassen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Erkrankung sind die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patientinnen und Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs), Valaciclovir (nach Organtransplantation), Valganciclovir (bei CMV-negativen Patientinnen und Patienten, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie). Darüber hinaus sind im Therapiegebiet der Behandlung der Cytomegalie-Infektion die Wirkstoffe Cidofovir, Foscarnet und Maribavir zugelassen, jedoch nicht zur Prophylaxe.“

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

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

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

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

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

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ sowie zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

Im Rahmen der Leitlinien wird eine Prophylaxe nach allo-HSCT nicht grundsätzlich, sondern nur bei Hochrisikopatienten (u. a. aktive CMV-Infektion vor allo-HSCT, E+ oder S+ Patienten nach in vivo T-Zell-Depletion) empfohlen. Sofern dennoch eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, wird vorrangig eine Therapie mit dem hier vorliegenden Wirkstoff Letermovir empfohlen. Alternativ zu Letermovir kann eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir erfolgen, welche allerdings durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie belastet ist, die v. a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt.

Auch die klinischen Fachgesellschaften empfehlen zur Minimierung des CMV-Risikos eine adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus, die prophylaktische Gabe von Letermovir bei CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten und ein prospektives mindestens wöchentliches Monitoring mittels CMV-PCR. Erst bei einer klinisch relevanten Virämie soll eine präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika wie (Val)-Ganciclovir oder Foscarnet erfolgen.“

Zusammenfassend kann für die Zielpopulation von Letermovir, erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen einer allo-HSCT festgestellt werden, dass es außer Letermovir derzeit kein antivirales Arzneimittel gibt, das zugleich zugelassen ist und von nationalen und internationalen Leitlinien zur Prophylaxe empfohlen wird. Der G-BA bestimmt daher beobachtendes

Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe als zVT zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der prophylaktischen Letermovir-Anwendung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT aus der Zulassungsstudie MK-8228-001 nachgewiesen werden. Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerFO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (4).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA.

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 Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (01. August 2023), den Zulassungsunterlagen von Letermovir sowie auf öffentlich zugänglichen Dokumenten, die auf den Internetseiten der genannten Behörden erhältlich sind.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.1.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "PREVYMIS - letermovir", an orphan medicinal product for human use. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation): Prevymis (Letermovir) - EMA/CHMP/737340/2017. 2017. Verfügbar unter:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004536/WC500238077.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-106: Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung. 2023.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 22. Juli. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Humane Cytomegalievirus (CMV)

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

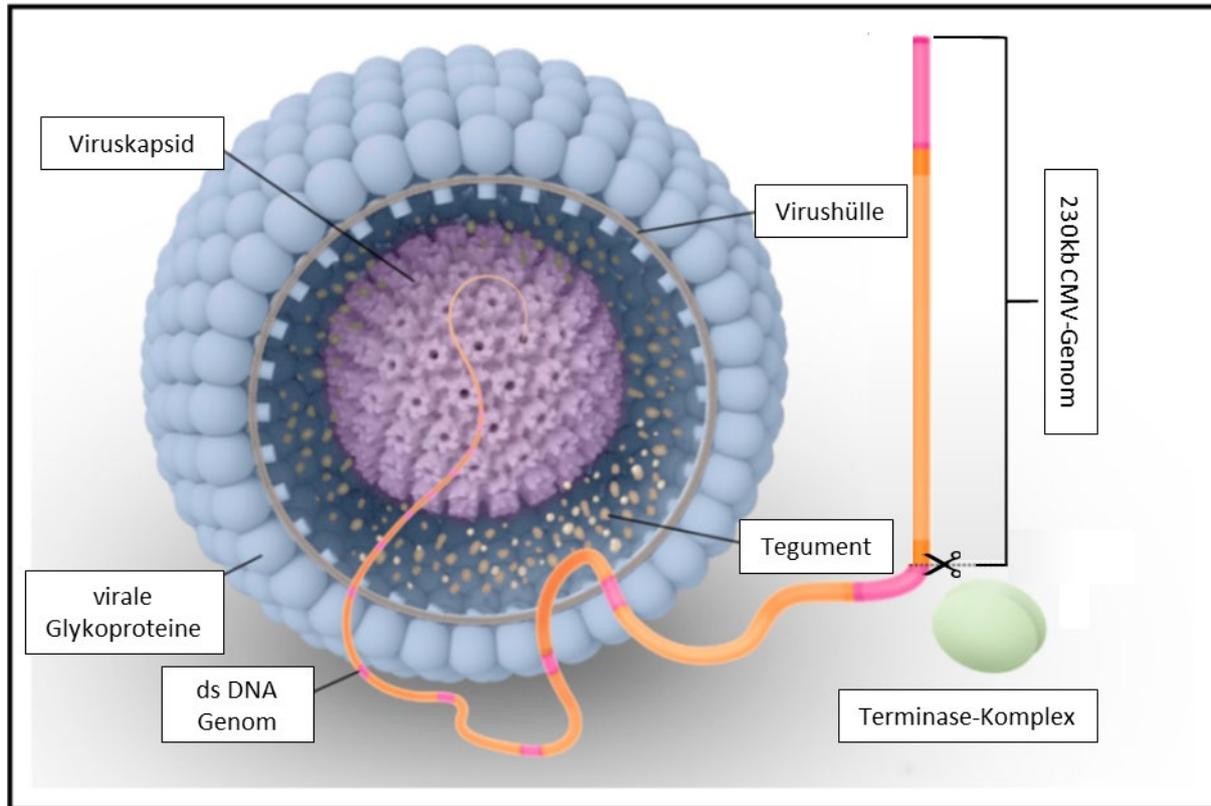


Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV

Die Schere symbolisiert die enzymatische Aktivität des viralen Terminase-Komplexes (siehe hierzu auch: Deckung des Bedarfs an einer antiviralen CMV-Prophylaxe durch Letermovir)

CMV: Cytomegalievirus; ds: doppelsträngig; kb: Kilobasen

Quelle: Modifiziert nach (6)

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

Die CMV-Infektion und die CMV-Erkrankung

Bei Herpesviren wird zwischen einer aktiven (lytischen) und latenten Infektion unterschieden, welche lebenslang bestehen bleibt (2, 8).

CMV-Primärinfektion

Eine aktive (lytische) Infektion zeichnet sich durch nachweisbare virale DNA bzw. Proteine in Blut oder Gewebe aus. CMV infiziert zunächst Epithelzellen der oralen bzw. genitalen Mukosa und breitet sich von dort über lytische Infektion ohne bekannte Einschränkungen auf Zelltypen und Gewebe im Körper aus (4). Die Infektion mit CMV erfolgt über direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten (Tränenflüssigkeit, Speichel, Urin, Genitalsekret, Muttermilch und Blut). Übertragungswege sind somit z. B. Stillen, Küssen, Sexualkontakt sowie Blutprodukte und

Organtransplantationen (2). Zudem kann eine kongenitale CMV-Infektion in utero erfolgen. Die Inkubationszeit nach einer Primärinfektion liegt bei ca. vier bis sechs Wochen. Diese verläuft bei immunkompetenten Patient:innen ohne, oder nur mit sehr unspezifischen, Grippe-ähnlichen Symptomen (2). Nach der CMV-Primärinfektion können spezifische CMV-Antikörper nachgewiesen werden. Die Patient:innen werden dann als CMV-seropositiv bezeichnet. Alle CMV-seropositiven Patient:innen sind prinzipiell während einer aktiven Infektion, also einer Primärinfektion, oder einer CMV-Reaktivierung ansteckend.

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

Während der latenten Infektion sind weder virale DNA noch virale Proteine nachweisbar. CMV persistiert in Zellen des hämatopoetischen Systems (v. a. Monozyten, Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und anderen Zelltypen der myeloiden Zelllinie) und manipuliert mit einer Vielzahl an immunmodulatorischen Proteinen das Immunsystem des Wirts. Diese immunevasive Strategie ermöglicht es dem Virus eine lebenslange, latente Infektion zu etablieren, welche durch einen „klinischen Ruhezustand“ gekennzeichnet ist (1, 3, 4, 9-11). Es wird prinzipiell zwischen einer CMV-Reaktivierung – also dem Übergang einer latenten CMV-Infektion in eine aktive CMV-Infektion – und der CMV-Erkrankung unterschieden. Es treten immer wieder Phasen der CMV-Reaktivierung auf, welche bei gesunden Personen vor dem Auftreten klinischer Symptome durch das Immunsystem kontrolliert und unterdrückt werden. Bei geschwächtem Immunsystem, z. B. in Folge einer iatrogenen Immunsuppression zur allogenen Stammzell- oder Organtransplantation, einer Entzündungsreaktion, einer Infektion, aber auch durch Stress, kann eine unkontrollierte CMV-Reaktivierung erfolgen. Diese kann ultimativ zur CMV-Erkrankung führen, welche sich durch eine Manifestation in einem oder mehreren Organen auszeichnet (CMV-Endorganerkrankung) und einen sehr ernsthaften, auch tödlichen Verlauf nehmen kann (1-3). Die Bezeichnung CMV-Erkrankung bezieht sich sowohl auf die beschriebene gewebeinvasive CMV-Endorganerkrankung als auch auf das CMV-Syndrom (12). Als CMV-Syndrom wird eine nachgewiesene CMV-Infektion mit anhaltendem Fieber (länger als zwei Tage), generellem Unwohlsein, Leukopenie und Thrombozytopenie sowie erhöhten Aminotransferasewerten bezeichnet (3, 13). Die Manifestation der CMV-Erkrankung und die jeweils betroffenen Organe unterscheiden sich nach Art der Patientenpopulation, wie in Tabelle 3-1 berichtet.

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

Patientenpopulation	Klinische Symptome
Gesunde Individuen	In der Regel asymptomatisch; selten Mononukleose mit Fieber, Muskelschmerzen, Erkrankung endogener und/oder exogener Drüsen, Vergrößerung der Milz (Symptomatik ähnlich einem Pfeifferschen Drüsenfieber)
Fötus/Neugeborene mit kongenitaler Infektion	Gelbsucht, Vergrößerung der Leber und der Milz, Petechien, Mikrozephalie, Hypotonie, Krampfanfälle, Lethargie, Gehörschäden
Empfänger:innen einer allogenen Stammzelltransplantation	Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, in seltenen Fällen Retinitis, Encephalitis, Hepatitis
Empfänger:innen von soliden Organtransplantaten	Fiebrige Erkrankung mit Leukopenie und generellem Unwohlsein (CMV-Syndrom), Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Hepatitis, Retinitis, andere gewebs-invasive Erkrankungen (Nephritis, Zystitis, Myokarditis, Pancreatitis), transplantierte Organe sind oft besonders betroffen
HIV/AIDS-Patient:innen	Retinitis, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Lungenentzündung, Hepatitis
AIDS: akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom; CMV: Cytomegalievirus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus Quelle: Modifiziert nach (1, 14)	

CMV-Erkrankung bei Empfänger:innen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Eine CMV-Erkrankung zählt bei Empfänger:innen einer allogenen (allo)-HCT zu den größten Risiken für schwerwiegende Komplikationen nach der Transplantation und ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden (15).

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

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

Patientenpopulation	Risikofaktor
1.) Patient:innen mit hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung	CMV-seropositive Empfänger:innen einer allo-HSCT
2.) Patient:innen mit sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung	<p>CMV-seropositive Empfänger:innen einer allo-HSCT und zusätzlich mindestens mit einem der folgenden Risikofaktoren:</p> <p>Humanes Leukozytenantigen (HLA), das in Verbindung mit dem Spender/der Spenderin (Bruder bzw. Schwester) gebracht wird, mit wenigstens einer Nichtübereinstimmung auf einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR</p> <p>Nichtverwandter Spender:innen mit wenigstens einer Nichtübereinstimmung auf einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1</p> <p>Haploider Spender:innen</p> <p>Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle</p> <p>Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats</p> <p>GvHD Grad ≥ 2, welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosierung eines anderen Kortikosteroids).</p>
<p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HLA: Humanes Leukozytenantigen; mg: Milligramm; kg: Kilogramm</p> <p>Quellen: (16-18)</p>	

Einer dieser Risikofaktoren ist die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD). Die akute GvHD ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allo-HSCT auftritt, wenn T-Zellen des Spenders/der Spenderin Gewebe des Empfängers/der Empfängerin als fremd erkennen und schädigen (19). Dabei kommt es insbesondere zur Schädigung von Darm, Haut und Leber. Bei 30-60 % der allo-HSCT-Patient:innen kommt es zu einer solchen GvHD, die zu 15-30 % der Todesfälle beiträgt. Die in Deutschland am häufigsten genutzte Standardprophylaxe gegen eine GvHD ist der Einsatz eines Calcineurin-Inhibitors wie Ciclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil, wobei die beste Evidenz für die GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin und Methotrexat vorliegt (19). Ciclosporin gehört zur Gruppe der Immunsuppressiva und erhöht auch dadurch das Risiko einer CMV-Reaktivierung. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. 75,8 % der deutschen Patient:innen eine Ciclosporin-Gabe (20).

Die Entwicklung einer CMV-Pneumonie gilt als die schwerwiegendste Manifestation der CMV-Erkrankung bei allo-HSCT-Patient:innen, mit einer Mortalitätsrate von über 50 %. Eine durch die CMV-Infektion bedingte Gastroenteritis ist allerdings die häufigste Komplikation nach allo-HSCT. In 60-70 % aller CMV-Erkrankungen nach allo-HSCT wird eine

Manifestation im Magen-Darm-Trakt festgestellt. Dass diese erst spät erkannt wird, ist hauptsächlich auf eine schwierigere CMV-Diagnostik in diesen Fällen zurückzuführen. Mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)-Diagnostik (siehe auch CMV-Diagnostik) kann zwar auf einfache und zuverlässige Weise die CMV-Viruslast im Blut ermittelt werden, diese entspricht aber nicht unbedingt der CMV-Viruslast der gastrointestinalen Mukosa. Um die Viruslast der gastrointestinalen Mukosa zu bestimmen, ist die Entnahme von Probenmaterial notwendig. Da es sich hier um einen invasiven Eingriff handelt, kann dieser nicht routinemäßig durchgeführt werden. Deswegen wird bei nur ca. 50 % aller allo-HSCT-Patient:innen mit gastrointestinaler CMV-Endorganerkrankung eine notwendige präemptive Therapie (siehe Abschnitt 3.2.2) initiiert, woraufhin es häufiger zum Vollbild der CMV-Erkrankung bei den unbehandelten Patient:innen kommt.

Bei der Manifestation der CMV-Erkrankung in anderen Organen ist dagegen der CMV-DNA Nachweis verlässlicher, die Einleitung einer präemptiven Therapie erfolgt somit frühzeitig und verhindert deswegen eine CMV-Erkrankung mit klinischer Symptomatik (14, 21, 22). In seltenen Fällen kann nach einer allo-HSCT auch eine CMV-bedingte Retinitis, Hepatitis oder Enzephalitis beobachtet werden. Aufgrund des Vorhandenseins einer antiviralen Prophylaxe sowie einer präemptiven Therapie ist die Entstehung der sogenannten frühen CMV-Erkrankung (Manifestation innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation) heute wesentlich seltener als früher. Die Rate fiel von ca. 25-30 % in den achtziger Jahren auf ca. 5 % in den 2010er Jahren (3, 21). Trotz der wesentlich verbesserten Therapiesituation tritt ohne CMV-Prophylaxe noch immer bei ca. 70 % aller Patient:innen mit hohem bzw. sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung (siehe Tabelle 3-2) die frühe CMV-Reaktivierung auf (23).

Eine CMV-Reaktivierung kann auch zu sogenannten indirekten Effekten der CMV-Infektion führen. Diese indirekten Effekte verursachen bedeutende Komplikationen nach einer allo-HSCT. Hierzu zählen akute und chronische GvHD, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen, eine erhöhte, transplantationsbedingte Mortalität und ein insgesamt niedrigeres Gesamtüberleben (21). Der direkte kausale Zusammenhang zwischen niedrigerem Gesamtüberleben und der Höhe der CMV-Viruslast konnte von Green *et al.* nachgewiesen werden (24). In dieser großen Registerstudie mit fast 1.000 Patient:innen nach allo-HSCT konnte gezeigt werden, dass eine CMV-Virämie mit einer erhöhten Sterblichkeit nach der Transplantation assoziiert ist und zwar unabhängig vom Einsatz einer präemptiven Therapie. Somit ist generell eine CMV-Reaktivierung bei allo-HSCT-Empfänger:innen als schwerwiegende Komplikation anzusehen. Dabei kann eine präemptive Therapie zwar das Risiko für eine CMV-Erkrankung reduzieren, aber keinen Einfluss auf die durch die Virämie bedingte erhöhte Sterblichkeit nehmen.

Eine strikte und engmaschige Überwachung der CMV-Replikation wird bis mindestens Tag 100 nach allo-HSCT empfohlen (25). Die Neubildung des Immunsystems verläuft in mehreren Phasen. Nach etwa 100 Tagen ist mit der Bildung von T-Zellen, und somit mit einem robusteren Immunsystem, zu rechnen (26). Heutzutage sind jedoch späte Manifestationen der CMV-Erkrankung (nach über 100 Tagen nach Transplantation) ebenfalls von großer Bedeutung. Dies betrifft vornehmlich Patient:innen, welche schon zuvor eine CMV-

Reaktivierung mit hoher Viruslast hatten, sowie Patient:innen, die keine oder nur eine sehr geringe CMV-spezifische T-Zell-Immunität entwickelt haben bzw. die unter einer GvHD leiden. Diese Patient:innen besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko eine späte Manifestation der CMV-Erkrankung zu entwickeln (27). Daher wird eine Überwachung der CMV-Replikation für mehr als 100 Tage nach Stammzelltransplantation empfohlen (15).

CMV-Diagnostik

Der Nachweis einer latenten oder aktiven CMV-Infektion erfordert unterschiedliche diagnostische Herangehensweisen. Bei der latenten Infektion können weder virales Erbgut noch virale Proteine im Blut nachgewiesen werden, hier ist eine Detektion von spezifischen Anti-CMV-Immunglobulin (Ig) G- und -IgM-Antikörpern durch Immunoassays (hauptsächlich Enzyme-linked Immunosorbent Assays, ELISA) notwendig. Die Abgrenzung einer Primärinfektion von einer Reaktivierung ist nicht immer eindeutig möglich. Eine Primärinfektion liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor, wenn Anti-CMV-IgG- und Anti-CMV-IgM-Antikörper mit niedriger Avidität und niedrigem Antikörpertiter detektiert werden, sowie kein Nachweis von spezifischen CMV-Antikörpern gegen sogenannte späte virale Proteine (Glykoprotein B; gB) erfolgt. Idealerweise liegt auch ein seronegatives Testergebnis innerhalb der letzten zwei Wochen vor. Hintergrund hierzu ist, dass nach der Primärinfektion zunächst wenig Anti-CMV-IgG- und -IgM-Antikörper mit geringer Bindungsstärke gebildet werden, und die spezifischen CMV-Antikörper gegen gB in der Regel erst nach ca. 100 Tagen nachweisbar werden. Hier bestehen aber große Unsicherheiten, da bei ca. 20 % aller Patient:innen nie Anti-CMV-gB-Antikörper nachweisbar sind (2, 14). Die beschriebene serologische CMV-Diagnostik ist hauptsächlich geeignet, um den Serostatus zu ermitteln. Für die Detektion aktiver CMV-Infektionen, vor allem bei immunsupprimierten Patient:innen, gelten serologische Befunde als unzuverlässig (25).

Eine aktive virale Infektion kann mittels PCR (quantitative oder qualitative Bestimmung viraler DNA) oder mittels pp65-Test (qualitative Bestimmung des CMV-Phosphoproteins [pp]65) nachgewiesen werden. In der Routinediagnostik spielt der pp65-Antigennachweis heute allerdings keine Rolle mehr. Die PCR hat sich zum Standardverfahren zum Nachweis von CMV-DNA entwickelt und dient als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer präemptiven Therapie mit Virostatika. Ein Schwachpunkt dieser Methode ist, dass es bisher keine einheitlich definierten Standards bzw. Schwellenwerte gibt, nach denen eine Entscheidung für eine präemptive Therapie getroffen wird. Meist wird nach den vom jeweiligen Zentrum definierten Werten entschieden (13, 21). Durch die Bereitstellung der ersten internationalen Referenz für die CMV-DNA-Quantifizierung durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) im Jahre 2010 wurden bereits wichtige Fortschritte in der Standardisierung erzielt (25). Eine Harmonisierung der Viruslastschwellen zwischen Laboren wird angestrebt. Dabei wird ein mindestens dreifacher Anstieg ($\geq 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml) der CMV-DNA innerhalb einer Woche als klinisch relevant gewertet (28).

Epidemiologie der CMV-Infektion

Daten zur Epidemiologie der CMV-Infektion zeigen ein weltweit ubiquitär verbreitetes Virus, dessen globale Seroprävalenz in einer Meta-Analyse von internationalen Daten bis Oktober 2016 mit 83 % angegeben wird (29). Die CMV-Seroprävalenz ist aber starken regionalen Schwankungen unterworfen. So ist die höchste CMV-Seroprävalenz in Südamerika, Afrika und Asien mit 80-100 % zu verzeichnen, die niedrigste in den westlichen Industrienationen Nordamerikas, Europas und Australiens mit ca. 40-60 % (siehe Abbildung 2) (30).

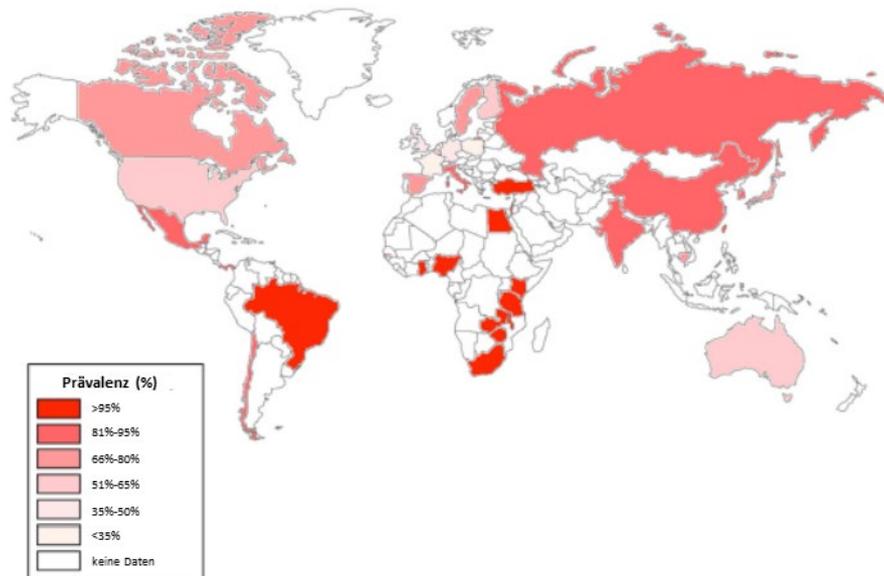


Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren). Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).

CMV: Cytomegalievirus

Quelle: Modifiziert nach (31)

Eine CMV-Infektion ist, zumindest numerisch, häufiger bei Frauen, obwohl hier die Unterschiede zu Männern oft nicht statistisch signifikant sind (32). Ein stetiger Anstieg der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter ist weltweit zu beobachten. Außerdem ergibt sich ein Unterschied in der CMV-Seroprävalenz aufgrund des sozio-ökonomischen Status, wobei ärmere Bevölkerungsschichten generell eine höhere CMV-Seroprävalenz aufweisen. Gründe hierfür könnten beengte Wohnverhältnisse sowie vermehrter Kontakt zu Kleinkindern (unter 3 Jahren) sein. Zudem sind Nicht-Weiße bis zu 30 % stärker von einer CMV-Infektion betroffen als Weiße (30). Es gibt zwar in all diesen Subgruppen eine unterschiedlich hohe CMV-Seroprävalenz, es bestehen also Unterschiede in der Exposition zu CMV, allerdings sind keine Studien bekannt, die einen Unterschied im Verlauf der CMV-Infektion oder der späteren CMV-Erkrankung beschreiben.

In Deutschland zeigte eine Analyse von 6.552 Blutproben der The German National Health Interview and Examination Survey 1998 eine CMV-Seroprävalenz von 56,7 % (33). Weiterhin ergaben Untersuchungen bei Blutspendern:innen in Gießen und Hamburg sowie Daten aus der

CMV-Routinediagnostik in Frankfurt eine Seroprävalenz von ca. 40-60 % (34-36). Die Testung auf CMV IgG Antikörper der Seren von 13.876 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren, die im Rahmen der KIGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland zwischen 2003 und 2006 entnommen wurden, ergab eine Seroprävalenz von 27 %. Das Geschlecht hatte im Falle gleichaltriger Kinder und Jugendlicher dabei keinen signifikanten Einfluss. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Seroprävalenz und dem Vorhandensein eines Migrationshintergrunds, dem Herkunftsland und dem Geburtsort. Ein Zusammenhang mit geringem sozioökonomischem Status war nur in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit Migrationshintergrund gegeben. Als weitere Risikofaktoren wurden die Geschwisterfolge, Stillen, frühe Betreuung in Kindertagesstätten sowie das Aufwachsen in Ostdeutschland identifiziert (37).

Risikogruppen für eine CMV-Reaktivierung

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

Tabelle 3-3: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe

Patientenpopulation	CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko
allo-HSCT	50-90 % Reaktivierungsrisiko
Solide Organtransplantation	30-75 % Infektionsrisiko 63 % Infektionsrisiko (Nierentransplantation)
AIDS	20-26 % Reaktivierungsrisiko
Patient:innen in Intensivpflege	15-20 % Reaktivierungsrisiko
AIDS: akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom; allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus Quellen: (38-43)	

Tabelle 3-4: CMV-Reaktivierungsrisiko bei Empfänger:innen einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in, ohne den Einsatz einer CMV-Prophylaxe

CMV-Serostatus von Spender:in (D) und Empfänger:in (R)	CMV-Reaktivierungsrisiko
D-/R-	0 %
D+/R-	19 %
D-/R+	67 %
D+/R+	73 %
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quelle: (23)	

Zielpopulation

Letermovir wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet. Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit CMV-seropositiven Empfänger:innen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die ein hohes und sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben (siehe Tabelle 3-2). Letermovir wird bei diesen Patient:innen zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt.

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.

Therapieoptionen

Die latente CMV-Infektion ist in Deutschland und weltweit sehr weit verbreitet. CMV-seropositive Patient:innen scheiden immer wieder CMV-Partikel aus und sorgen so, zumeist unbewusst, für eine weitere Verbreitung des Virus. Zurzeit ist kein zugelassener Impfstoff gegen die CMV-Infektion in Deutschland verfügbar (25). Zum Schutz vor einer Primärinfektion (insbesondere wichtig für CMV-seronegative Schwangere) stehen daher vornehmlich präventive Hygienemaßnahmen zur Verfügung. Der Arbeitskreis Blut des

Bundesministeriums für Gesundheit führt zu den vorhandenen Therapieoptionen in Deutschland folgendes aus:

„Generell wird zwischen der Prävention einer humanes Cytomegalievirus (HCMV)-Infektion bzw. -Erkrankung und der Behandlung einer manifesten HCMV-Erkrankung unterschieden. Die Prävention umfasst prophylaktische, die Virusreplikation supprimierende Maßnahmen. Prophylaktische Maßnahmen werden bei Patienten begonnen, bei denen Virus und Erkrankung nicht nachweisbar sind. Als pre-emptive treatment wird die Behandlung mit antiviralen Substanzen bei Patienten definiert, bei denen eine HCMV-Virämie, nicht jedoch eine manifeste Erkrankung diagnostiziert wurde.“ (8)

Nachfolgend werden diese Behandlungsoptionen näher erläutert.

Die präemptive Therapie

Als Therapiestandard bei immunsupprimierten bzw. immungeschwächten Patientengruppen (z. B. allo-HSCT) wird von der aktuellen Leitlinie zu Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzelltransplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (25), in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO, eine Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.[DGHO]) sowie in internationalen Leitlinien eine präemptive Therapie empfohlen (44-47). Besonders im Falle seropositiver Empfänger:innen und Spender:innen von Stammzell- oder Organtransplantationen wird die Empfehlung prophylaktischer und präemptiver Strategien von nationalen Fachgesellschaften stark unterstützt (25). Ganciclovir ist das einzige Arzneimittel, dessen Zulassung die präemptive Therapie nach allogener Stammzelltransplantation abdeckt, allerdings weist Ganciclovir erhebliche Nebenwirkungen, u. a. eine starke Myelotoxizität, auf (48). Besonders diese Myelotoxizität ist bei allo-HSCT-Empfänger:innen problematisch, da hierdurch das Anwachsen der transplantierten Stammzellen und somit der Aufbau eines funktionierenden Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation verlangsamt wird (21, 49). Die präemptive Therapie wird nach dem Überschreiten eines Schwellenwerts an viraler DNA im Blut initiiert. Daher ist deren engmaschige Überwachung (in der Regel einmal wöchentlich) unerlässlich. Eine begonnene präemptive Therapie wird für mindestens 14 Tage, oder bis keine CMV-DNA mehr nachweisbar ist, fortgeführt. Die Dauer der Therapie richtet sich dabei nach dem Risiko des Patienten/der Patientin für eine CMV-Erkrankung und sollte sich zudem nach den Empfehlungen lokaler Behandlungsleitlinien richten (25, 48) Eine länger andauernde Behandlung einer CMV-Reaktivierung mit z. B. Ganciclovir birgt das Risiko für eine Arzneimittelresistenz und dem damit einhergehenden Fortschreiten der Erkrankung. Ein Wechsel des Wirkstoffs ist in solchen Fällen unumgänglich (6).

Aufgrund der präemptiven Therapie liegt die Inzidenz für die CMV-Erkrankung heute bei 5-10 %, die Sterblichkeit aufgrund einer CMV-Erkrankung bei unter 2 %. Dennoch stellt der CMV-Serostatus des Empfängers/der Empfängerin einer allo-HSCT ein bedeutendes Risiko für Komplikationen nach einer allo-HSCT dar, da ein direkter Zusammenhang zwischen CMV-Reaktivierung und daraus resultierender CMV-Viruslast und einer erhöhten Gesamtmortalität nachgewiesen werden konnte. Die Daten einer großen Registerstudie belegen, dass sich eine

CMV-Reaktivierung, welche von der präemptiven Therapie nicht verhindert werden kann, negativ auf das Gesamtüberleben von allo-HSCT-Empfänger:innen auswirkt (24). Eine wirksame Prophylaxe könnte diese negativen Effekte der latenten CMV-Infektion und -Reaktivierung reduzieren und die Prognose für CMV-seropositive allo-HSCT-Empfänger:innen deutlich verbessern.

Die CMV-Prophylaxe

Eine Prophylaxe ohne nachgewiesene, aktive CMV-Infektion wurde in den Leitlinien diverser europäischer Länder, einschließlich Deutschland, Frankreich und Großbritannien vor 2018 nicht als Behandlungsstandard empfohlen. Dies beruhte auf der schlechten Verträglichkeit aller bis dahin verfügbaren Therapieoptionen und der zugleich mangelnden Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber der präemptiven Therapie. Trotzdem sind einige Wirkstoffe in Deutschland zur CMV-Prophylaxe zugelassen, die bis auf Ganciclovir und CMV-spezifische Immunglobuline jedoch nicht bei HSCT indiziert sind (44-46, 50). Erst seit 2018 steht mit Letermovir eine gut verträgliche und wirksame Therapieoption zur Verfügung, die für die Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT angewendet wird (51).

Ganciclovir ist zur CMV-Prophylaxe in Deutschland grundsätzlich zugelassen. In mehreren Studien in den 1990er Jahren wurde jedoch gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Ganciclovir zwar eine CMV-Infektion und CMV-Erkrankung wirksam unterbindet, gegenüber der präemptiven Therapie aber auch erhebliche Nebenwirkungen aufweist und insbesondere schwerwiegende Neutropenien induziert. Eine prophylaktische Ganciclovir-Gabe kann somit insgesamt keine Vorteile beim Gesamtüberleben bieten (15, 52-54). Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde die präemptive Therapie anstelle einer prophylaktischen Maßnahme als Standardverfahren nach allo-HSCT etabliert. Ein medizinisch sinnvoller Einsatz von Ganciclovir als Prophylaxe ist nicht angezeigt. Aktuelle Leitlinien warnen explizit vor der Myelotoxizität von Ganciclovir (25, 46).

Eine weitere zugelassene Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung bei Transplantatempfänger:innen besteht in der Gabe von Cytomegalievirus-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG). Ein Nutzen ist allerdings nicht belegt, weshalb von den Leitlinien die Gabe von CMVIG nicht empfohlen wird (25, 46, 50, 55, 56).

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

Wie bereits beschrieben sind immunsupprimierte Patient:innen generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt, allo-HSCT-Empfänger:innen sind dabei wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet (57). Für diese Patient:innen besteht insbesondere aufgrund der stark erhöhten Gesamtmortalität bei hoher CMV-Viruslast nach einer CMV-Reaktivierung (24) ein hoher Bedarf für eine gut verträgliche und gut wirksame Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und Erkrankung.

Deckung des Bedarfs an einer antiviralen CMV-Prophylaxe durch Letermovir

Mit Letermovir steht seit Januar 2018 ein neuer Wirkstoff für den Einsatz Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT (51). Die in Modul 4 A dieses Dokuments dargestellten Daten sowie zahlreiche Real-World Evidence-Studien belegen, dass die Prophylaxe mit Letermovir eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption darstellt (58-62). Letermovir inhibiert den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die virale DNA-Replikation erforderlich ist, indem er multiple CMV-Genomsequenzen an spezifischen Stellen in einzelne Genome schneidet (siehe hierzu auch Abbildung 1). Der VTK besitzt ausschließlich virale Funktionen, Proteine mit einer ähnlichen Funktion gibt es beim Menschen nicht. Deswegen besteht ein sehr geringes Risiko für Toxizitäten aufgrund der unerwünschten Hemmung von entsprechenden zellulären Funktionen beim Menschen (63). In Phase-II- und Phase-III-Studien sowie zahlreichen Real-World Evidence-Studien wurde die gute Verträglichkeit von Letermovir bestätigt (58-62, 64). Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitgehend dem von Placebo. Dies ermöglicht mit Letermovir erstmals eine CMV-Prophylaxe ohne Risiko einer Myelo- und Nephrotoxizität. Besonders wichtig erscheint hierbei das Fehlen der Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter allo-HSCT-Empfänger:innen bisher erschwerte. So erfüllt Letermovir seit mehr als fünf Jahren die Erwartungen an eine moderne und sehr gut verträgliche Prophylaxe. (60, 63). Post-hoc-Analysen von Phase-III-Studiendaten ergaben, dass Letermovir die Gesamtsterblichkeit auch 48 Wochen nach allo-HSCT in der Patientengruppe, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelte, reduzierte und ergab zudem Hinweise darauf, dass Letermovir die Gesamtsterblichkeit nach einer HSCT durch Verhindern oder Verzögern einer klinisch relevanten CMV-Infektion senkt (65). Dies führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. So wird von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) eine Letermovir-Prophylaxe mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. (66). Seit der Zulassung erhobene Real World-Daten aus retrospektiven Analysen bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir und betonen die patientenrelevanten Vorteile durch die Vermeidung der Gabe von potenziell toxischen antiviralen Medikamenten und das erhöhte Gesamtüberleben (58, 59, 61, 62). Besonders hervorzuheben ist hier die RWE-Studie CELESTIAL, eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Zu diesem Zwecke werden Letermovir-Patient:innen mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen (62). Sechs deutsche Studienzentren, die über umfassende Erfahrungen auf dem Gebiet der allo-HSCT verfügen, haben 338 Patient:innen in einem Verhältnis 1:1 (200 im Letermovir-Arm und 200 im Kontroll-Arm) in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgt, nachdem die Patient:innen den vorgesehenen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen erreicht haben oder vorher verstorben sind. In den Kontroll-Arm wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 – 31. Dezember 2017 eine Standard of Care (SoC)-Behandlung nach allo-HSCT erhalten haben. In den Letermovir-Arm wurden Patient:innen eingeschlossen, die ab Zulassung im Jahr 2018 mit Letermovir als CMV-Prophylaxe behandelt wurden. Bis Woche 48 nach Transplantation zeigte sich bei Patienten in der Letermovir-Gruppe ein

statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber Patienten in der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden keinerlei mit Letermovir-assoziierte Nebenwirkungen gemeldet.

Fazit

Seit 2018 ist Letermovir in der EU zugelassen und ist die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Wie in Modul 4 A ausführlich anhand klinischer und Real-World Evidence Daten belegt, reduziert Letermovir die CMV-Reaktivierung in der Zielpopulation der allo-HSCT-Patient:innen, die alle ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung besitzen, deutlich, ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir wurde seit Zulassung durch zahlreiche Real World-Studien, auch im Kontext des Deutschen Gesundheitssystems, bestätigt. So konnte beispielsweise bei 80 CMV-seropositiven Patienten aus Heidelberg, die eine Prophylaxe mit Letermovir erhielten, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz an behandlungsbedürftigen CMV-Infektionen nachgewiesen werden (58). Gleichzeitig wurde die Letermovir-Gabe gut vertragen, es gab keine Abbrüche der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Dies zeigte auch eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie mit 400 erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT aus sechs deutschen Zentren. Zu Woche 48 zeigte sich bei Patienten im Letermovir-Arm verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben, ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten sind (62).

Insgesamt deckt Letermovir bereits seit fünf Jahren einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe mittels eines neuen Wirkmechanismus und einer klinisch relevanten Wirksamkeit und Verträglichkeit.

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.

Letermovir wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen

hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet

Für eine Letermovir-Prophylaxe kommen daher nur erwachsene Patient:innen infrage, die eine allo-HSCT in Deutschland erhalten. Zur Ableitung der Zielpopulation wird im Folgenden auf eine Analyse der allo-HSCT, die sich anhand von Krankenhausabrechnungen mittels diagnosebezogener Fallgruppen (DRG) ermitteln lassen, zurückgegriffen. Im DRG-System werden nur Patient:innen in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und privaten Krankenversicherung (PKV) betrachtet, jedoch keine Selbstzahler:innen. Hierdurch wird eine exaktere Beschreibung der Zielpopulation gewährleistet. Die Bestimmung der durchschnittlichen Veränderung der durchgeführten allo-HSCT in Deutschland über das letzte Jahrzehnt ist mittels der DRG-Daten allerdings nicht möglich. Dies ist nur auf Grundlage der Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) möglich. Im folgenden Abschnitt wird daher die Anzahl aller allo-HSCT-Patient:innen seit 2011 in Deutschland auf Grundlage des DRST berichtet und die resultierende durchschnittliche Veränderung bestimmt.

Anzahl an allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland

Im aktuellen Jahresbericht des DRST wurden insgesamt 3.247 allo-HSCT im Jahr 2022 erfasst (67). Die Anzahl der Ersttransplantationen in 2022 beläuft sich auf 3.005. In dem Bericht sind detaillierte Analysen nur für die Ersttransplantationen verfügbar. Dies hat keinen Einfluss auf die Anwendung von Letermovir. Die Anzahl aller in Deutschland durchgeführten allo-HSCT seit 2011, die Anzahl der Ersttransplantationen sowie die Anzahl durchgeführter allo-HSCT an Erwachsenen kann Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl allogener hämatopoetischen Stammzelltransplantationen in Deutschland

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl an allo-HSCT (gesamt)	3.147	3.141	3.220	3.351	3.133	3.338	3.507	3.395	3.326	3.379	3.247
Anzahl an allo-HSCT (Ersttransplantation)	2.866	2.892	2.966	3.055	2.904	3.111	3.285	3.158	3.079	3.115	3.005
Anzahl an allo-HSCT (nur Erwachsene)	2.662	2.717	2.692	2.717	2.550	2.382	2.864	2.808	2.738	2.650	n. b
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; n. b.: nicht berichtet Quellen: (67, 68)											

Über 90 % aller durchgeführten allo-HSCT in Deutschland dienen der kurativen Behandlung von Leukämien und lymphoproliferativen Erkrankungen (z. B. Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen). Nicht maligne Erkrankungen (z. B. Sichelzellanämie, Immundefekte) machen

ca. 7 % aller allo-HSCT aus, die verbleibenden Behandlungen verteilen sich auf solide Tumore und andere Erkrankungen (67). Beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) können für verschiedene Krebsdiagnosen Datenbankabfragen zu Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 1999–2019 durchgeführt werden. Für die verschiedenen Formen der Leukämie (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision [ICD-10]-Kodierung C91-C95) ist eine Geschlechterverteilung von rund 56 % Männern und 44 % Frauen zu verzeichnen. Auch die lymphoproliferativen Erkrankungen (Hodgkin-Lymphom [ICD-10 Codierung C81], Non-Hodgkin-Lymphome [C82-C88] und Plasmozytom [C90]) treten bei Männern häufiger auf (Verteilung etwa 55 % Männer und 45 % Frauen). Aus diesen Zahlen ergibt sich somit eine etwas höhere Anzahl an Männern, die potenziell für eine allo-HSCT infrage kommen (69), diese Geschlechterverteilung wird auch im DRST-Jahresbericht bestätigt (70).

Die erwähnten Neoplasien sind im Alter weitaus häufiger als bei jungen Menschen, mehr als 75 % aller Fälle entfallen auf Patient:innen, die 55 Jahre und älter sind (69). Konkrete Zahlen aus der DRST-Sonderauswertung zum Alter für die Population der allo-HSCT-Empfänger:innen in Deutschland zeigen einen Anteil an über 55-jährigen Empfänger:innen von mindestens 48 % in den letzten 10 Jahren (68). Dabei zeichnet sich eine konstante Steigerung dieses Anteils auf zuletzt 62 % im Jahre 2021 ab. Der G-BA hatte 2012 festgestellt, dass bei Patient:innen über 55-65 Jahren eine Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist. In Studien wurde allerdings darauf verwiesen, dass das biologische Alter nicht per se entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung ist, sondern vielmehr der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin (71, 72). Das Hamburger Sozialgericht hatte diesbezüglich einer 72-jährigen Leukämie-Patientin recht gegeben und sich in seinem Urteil ausdrücklich darauf berufen, dass nicht das chronologische Alter sondern die allgemeine Gesundheit bzw. Komorbiditäten des Patienten/der Patientin die Grundlage für die Therapieentscheidung sein müssen (73). Auch Daten aus den USA zeigen eine deutliche Steigerung der allo-HSCT-Rate bei über 60-Jährigen und auch bei über 70-Jährigen Patient:innen. Etwa ein Drittel aller allo-HSCT wurde demnach an über 60-Jährigen durchgeführt (74). Im DRST-Jahresbericht 2022 wurden diese Zahlen ebenfalls bestätigt (67).

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

Die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) berichtet für 2019, dass in Europa mehr als 40.000 HSCT durchgeführt wurden. Erst 2010 war die Schwelle von 30.000 HSCT in Europa überschritten worden (75). Die Anzahl der HSCT ist somit einem stetigen, relativ zügigen Anstieg unterworfen. Die Zahlen des DRST zeigen ein ähnliches Bild für Deutschland. Im Jahre 2005 wurden das erste Mal mehr als 2.000 allo-HSCT in Deutschland durchgeführt, 2011 waren es bereits mehr als 3.000. Für das Jahr 2016 wurde erstmals ein leichter Rückgang der allo-HSCT um ca. 6 % verzeichnet. Danach gab es für die Jahre 2017 und 2018 allerdings einen erneuten Anstieg der HSCT auf ein Allzeithoch von 3.507 Fällen

2018. Danach hat sich die Anzahl bei knapp 3.400 Fällen eingependelt. Aus den Zahlen zu allen allo-HSCT an Erwachsenen in Deutschland von 2011-2021 (siehe auch Tabelle 3-5) kann eine durchschnittliche Veränderung von jährlich plus 0,03 % errechnet werden. Die errechneten Anzahlen an allo-HSCT an Erwachsenen in den kommenden Jahren können Tabelle 3-6 entnommen werden.

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

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Anzahl an allo-HSCT (nur Erwachsene)	2961	2.962	2.963	2.964	2.965	2.966	2.967
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation Quellen: (68, 70)							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Letermovir (PREVYMIS [®])	1.562-1.641 ^b	1.363-1.433 ^b
a: Quelle: (68) b: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind dem folgenden Text und Tabelle 3-10 zu entnehmen. Die hier berichteten Zahlen repräsentieren eine Schätzung für das Jahr 2023. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Berechnung der Zielpopulation auf Grundlage einer Analyse des DRG-Systems

Zur Berechnung der Zielpopulation sollen Zahlen aus dem DRG-System als Ausgangspunkt verwendet werden. Der Anteil CMV-seropositiver Patient:innen wird allerdings dem DRST-Jahresbericht entnommen, welcher diese Zahlen erhebt. Die Zahlen des DRST-Jahresberichts liegen für den Zeitraum von 2019 bis 2021 zwischen 2 und 10 % unter den Zahlen aus dem DRG-System (68, 70). Möglicherweise stimmen nicht alle Patient:innen der Aufnahme ihrer Daten in das Register zu, was eine Erklärung für die Differenz sein könnte. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Zahlen aus dem DRG-System wie in Abbildung 3-3 dargestellt. Ausgehend von der Anzahl aller erwachsenen Patient:innen, die eine allo-HSCT erhalten, werden für die folgenden Schritte die jeweils anteiligen Patientenzahlen ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patient:innen vom vorherigen Schritt bezogen (68, 70).

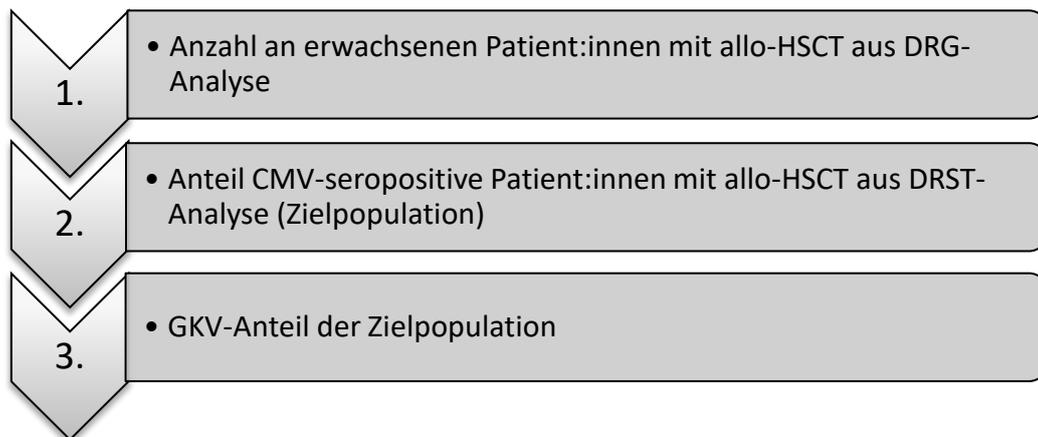


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation

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

1. Anzahl an erwachsenen Patient:innen mit allo-HSCT aus DRG-Analyse

Die DRG-Fallzahldaten wurden auf Basis der Datenlieferung gem. § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) 2022/2023 mit Hilfe des deutschen diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis-related Group, G-DRG)-Browsers 2022/2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ermittelt. Es handelt sich dabei um die Krankenhausfälle des Jahres 2022, dargestellt in der DRG-Systematik des Jahres 2023. Zur Identifikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen wurde die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Version 2023 des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen (76). Die OPS-Codes 5-411 und 8-

805 repräsentieren eine allo-HSCT und wurden gemäß G-DRG-Browser bei folgenden DRG angegeben: A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A18Z, A36A. Anhand des G-DRG-Browsers wurde für jede DRG die Anzahl der Fälle bestimmt, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde.

Aus dieser Analyse des DRG-Systems durch MSD ergeben sich insgesamt 2.726 erwachsene Patient:innen, die im Jahr 2022 eine allo-HSCT in Deutschland erhielten (68). Alle zukünftigen Patientenzahlen wurden auf dieser Grundlage mittels der zuvor aus dem DRST abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung (+ 0,03 %/Jahr) berechnet. Für das Jahr 2023 beträgt die Schätzung daher 2.727 erwachsene allo-HSCT-Patient:innen in Deutschland.

2. Anteil CMV-seropositiver Patient:innen mit allo-HSCT aus DRST-Analyse

Um epidemiologische Daten zur CMV-Seroprävalenz bei Empfänger:innen einer allo-HSCT in Deutschland zu erhalten, wurde eine DRST-Registerauswertung durchgeführt (68). Der Tabelle 3-8 sind die prozentualen Anteile CMV-seropositiver Empfänger:innen einer allo-HSCT unter der Gesamtzahl erwachsener allo-HSCT-Patient:innen der Jahre 2010 bis 2021 zu entnehmen.

Tabelle 3-8: Ergebnisse einer DRST-Registerauswertung zur CMV-Seroprävalenz bei erwachsenen allo-HSCT-Empfänger:innen in den Jahren 2010 bis 2021

Zeitraum der Datenerhebung	Patientenzahl	CMV-Seroprävalenz (%)
2010	2.449	58,3
2011	2.641	57,6
2012	2.662	57,5
2013	2.717	57,3
2014	2.692	58,1
2015	2.717	57,7
2016	2.550	59,6
2017	2.382	59,4
2018	2.864	60,2
2019	2.808	59,1
2020	2.738	58,0
2021	2650	58,2
Minima und Maxima sind grau hinterlegt. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantation Quelle: (68)		

Der Anteil seropositiver Empfänger:innen einer allo-HSCT rangiert hierbei zwischen 57,3 % im Jahre 2013 und 60,2 % im Jahre 2018.

Unter Verwendung der genannten Spanne werden für das Jahr 2023 zwischen 1.562 und 1.641 erwachsenen, im DRG-System abgerechneten R+ Patient:innen angenommen (68).

3. GKV-Anteil der Zielpopulation

Die erhaltenen Zahlen müssen noch auf GKV-Patienten eingeschränkt werden. Hierzu wird der prozentuale Anteil der in der GKV-Versicherten mithilfe der „GKV-Kennzahlen und Faustformeln“, wie in Tabelle 3-9 dargestellt, berechnet (77, 78).

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

Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung	
Gesamtbevölkerung (31.12.2022)	84.358.845
Gesamtheit aller GKV-Versicherten	73.630.000
Prozentualer Anteil aller GKV-Versicherten in Deutschland	87,28 %
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (77, 78)	

In Deutschland sind 87,28 % der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert. Dieser Wert schwankte seit 2019 nur wenig zwischen 87,28 % im Jahre 2022 und 88,14 % im Jahre 2021. Unter Verwendung der aktuellsten vorliegenden Zahl zum GKV-Anteil aus dem Jahr 2022 kann angenommen werden, dass im Jahr 2023 zwischen 1.363 und 1.433 erwachsene, CMV-seropositive Empfänger:innen einer allo-HSCT in der GKV versichert sind.

Alle Zahlen zur Ableitung des Anteils der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation für die Jahre 2019-2027 können Tabelle 3-10 entnommen werden.

Tabelle 3-10: Patientenzahlen für allo-HSCT und Anteil der CMV-seropositiven Empfänger:innen in Deutschland auf Grundlage der DRG- und DRST-Daten sowie Anteil der GKV-Versicherten unter den Empfänger:innen

	Anteil [%]	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
1.) Anzahl an erwachsenen Patient:innen mit allo-HSCT, Steigerung aus DRST-Analyse	+ 0,03/Jahr ^a	2.913	2.786	2.959	2.726	2.727	2.728	2.729	2.730	2.731
2.) Anteil von 1.) an CMV-seropositiven Patient:innen mit allo-HSCT aus DRST-Analyse (siehe auch Tabelle 3-8)	57,3-60,2 ^b	1.722	1.617	1.721	1.561 – 1.641	1.562 – 1.641	1.562 – 1.642	1.563 – 1.643	1.563 – 1.643	1.564 – 1.644
3.) Anteil von 2.) an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	87,28 ^c	1.509	1.421	1.517	1.363 – 1.432	1.363 – 1.433	1.364 – 1.433	1.364 – 1.434	1.364 – 1.434	1.365 – 1.435
<p>a: Die zukünftigen Patientenzahlen wurden mittels der zuvor aus dem Sonderauswertung des DRST abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung berechnet (68, 70).</p> <p>b: Für die Berechnung der zukünftigen Größe der Zielpopulation wurde die Spanne des Anteils an CMV-seropositiven allo-HSCT-Empfänger:innen der letzten 10 Jahre verwendet.</p> <p>c: Für die Berechnung der zukünftigen Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wurde der aktuellste vorliegende GKV-Anteil aus dem Jahr 2022 verwendet.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quelle: (68)</p>										

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Letermovir (PREVYMIS®)	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT])	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.363 – 1.433
CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R: Empfänger:in			

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Es wurden orientierende Recherchen zu den jeweiligen Fragestellungen bei PubMed (Medline) durchgeführt. Wenn möglich wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuellen deutschen Leitlinien oder deutschen Fachinformationen als Quellen verwendet. Aussagen zur Anzahl an allo-HSCT in Deutschland wurden dem DRST-Jahresbericht 2022 entnommen (70), die Hintergrundinformationen zu Neoplasien wurden auf der Website des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) abgerufen (<http://www.krebsdaten.de>). Angaben zu Daten des DRG-Systems wurden einer Analyse von MSD entnommen (68). Datenquelle für diese Analyse war der G-DRG-Browser 2022/2023 Version 2023.3 vom 20. Dezember 2022 des InEK, basierend auf der Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG. Zur Identifikation der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen wurde die OPS-Version 2023 des BfArM herangezogen (76).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):76-98.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Zytomegalievirus-Infektion - Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin Januar 2014. Epidemiologischen Bulletin,. 2014. (Nr. 3)Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/03_14.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 07.11.2023]
3. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. J Clin Invest. 2011;121(5):1673-80.
4. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K (Hrsg.). Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge 2007.
5. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Humanes Cytomegalievirus (HCMV) - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.

- 2010;53(9):973-83. Humanes Cytomegalievirus (HCMV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.
6. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016;128(23):2624-36.
 7. Smith C, Brennan RM, Tey SK, Smyth MJ, Burrows SR, Miles JJ, et al. Coinfection with Human Cytomegalovirus Genetic Variants in Transplant Recipients and Its Impact on Antiviral T Cell Immune Reconstitution. *J Virol*. 2016;90(16):7497-507.
 8. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Humanes Cytomegalievirus (HCMV) - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(1):116-28.
 9. Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. *Cell Microbiol*. 2012;14(5):644-55.
 10. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses*. 2014;6(6):2242-58.
 11. Poole E, Sinclair J. Sleepless latency of human cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(3):421-9.
 12. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):87-91.
 13. 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.
 14. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
 15. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(4):227-40.
 16. MSD Sharp & Dohme GmbH. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V01. 2017.
 17. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(4):510-7.
 18. 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.
 19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. 2022.
 20. MSD Sharp & Dohme GmbH. Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001: Cyclosporingabe bei deutschen Patienten. 2017.
 21. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016031.

22. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
23. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):159-64.
24. 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.
25. Gesellschaft für Virologie, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. 2019. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/093-002> [Zugriff am: 07.11.2023]
26. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, Weissinger E. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.
27. 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.
28. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31.
29. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034.
30. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
31. Adland E, Klenerman P, Goulder P, Matthews PC. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Front Microbiol.* 2015;6:1016.
32. Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol.* 2010;199(1):53-60.
33. 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.
34. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang.* 2004;86(1):41-4.
35. Stranzinger J, Kozak A, Schilgen B, Paris D, Niessen T, Schmidt L, et al. Are female daycare workers at greater risk of cytomegalovirus infection? A secondary data analysis of CMV seroprevalence between 2010 and 2013 in Hamburg, Germany. *GMS Hyg Infect Control.* 2016;11:Doc09.
36. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1095-102.

37. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. 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 Infect Dis.* 2015;3(1):ofv193.
38. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):28-37.
39. Peres RM, Costa CR, Andrade PD, Bonon SH, Albuquerque DM, de Oliveira C, et al. Surveillance of active human cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation (HLA sibling identical donor): search for optimal cutoff value by real-time PCR. *BMC Infect Dis.* 2010;10:147.
40. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int.* 2004;66(1):329-37.
41. van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 1:S32-7.
42. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, Glomb N, Alcorn T, Jones S, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(5):538-44.
43. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, Crumpacker C, Spector SA, Feinberg J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10(3):143-52.
44. Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, et al. [Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris).* 2013;61(4):152-4. Prise en charge d'une reactivation/infection a CMV chez l'allogreffe et prise en charge de la reactivation EBV/syndrome lymphoprofliferatif a EBV chez l'allogreffe de cellules souches hematopoietiques.
45. 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.
46. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
47. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guideline on Treatment of CMV Infections in immunocompromised patients (consultation draft). 2017. Verfügbar unter: https://www.ecil-leukaemia.com/images/resources/2017/1_ECIL_7_CMV_final_slides_for_website.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
48. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Februar. 2023. [Zugriff am: 02.11.2023]
49. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy.* 2015;7(10):1059-71.
50. Sandherr M, Hentrich M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, von Lilienfeld-Toal M, et al. Antivirale Prophylaxe - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Letermovir. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2296/2018-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Letermovir-D-342.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
52. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88(10):4063-71.
53. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):173-8.
54. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1005-11.
55. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: April 2017.
56. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. *The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant*. 1997;19(3):233-6.
57. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:305-9.
58. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol*. 2021;100(8):2087-93.
59. Koch K, Osswald L, Miller I, Braitsch K, Götze K, Bassermann F, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis. *Anticancer Res*. 2022;42(11):5431-41.
60. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017:2433-44.
61. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(1):ofac687.
62. MSD Sharp & Dohme GmbH. Abschlussbericht der RWE-Studie CELESTIAL. 2023.
63. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):235-41.
64. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9.
65. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1525-33.

66. 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). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e72.
67. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Jahresbericht 2022. 2022.
68. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
69. Zentrum für Krebsregister Daten (ZfKD). Daten zur Fallzahl von Leukämie und lymphoproliferativen Erkrankungen in Deutschland mit Berechnungen von MSD. Datenstand September 2022. 2023.
70. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST). Jahresbericht 2021. 2021.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien bei Erwachsenen: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1912/2011-12-15_KHMe-RL_SZT_AML_ZD.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
72. Zeiser R, Spyridonidis A, Bertz H, Finke J. Allogene Stammzelltransplantation für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie. *Deutsches Ärzteblatt.* 2005;102(45):A3098-A104.
73. Sozialgericht Hamburg. S35 KR 118/10 - Urteil zur Übernahme der Kosten einer stationären Behandlung für eine allogene Stammzelltransplantation durch die GKV. 2013. Verfügbar unter: <https://www.landesrecht-hamburg.de/bsha/document/JURE130006656>. [Zugriff am: 07.11.2023]
74. D'Souza A, Pasquini MC, X. Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. 2016. Verfügbar unter: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Documents/2016%20Summary%20Slides%20-%20Final%20Version%20for%20the%20website.pptx>. [Zugriff am: 23.10.2017]
75. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651-64.
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2023. 2022.
77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand August. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
78. DESTATIS - Statistisches Bundesamt. Gesamtbevölkerung. 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 07.11.2023]

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 3-20 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 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mit begleitender Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Die Anwendung soll 0-28 Tage nach allo-HSCT beginnen und bis Tag 100 ^a erfolgen (1, 2).	1 prophylaktische Maßnahme je allo-HSCT	Gesamt: 73-101 Tage je prophylaktische Maßnahme
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patient:innen von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1, 2).</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in</p>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels – Letermovir

Gemäß Fachinformation wird Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet (1, 2). Die empfohlene Dosierung von Letermovir ist eine 480 mg-Filmtablette bzw. eine Infusionsgabe à 480 mg pro Tag. Zur Reduktion des Risikos einer GvHD wird bei Patient:innen nach einer allo-HSCT eine medikamentöse Prophylaxe angewendet. In Deutschland ist eine häufig genutzte Standardprophylaxe die Kombination aus Ciclosporin und Methotrexat. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. 75,8 % der deutschen Patient:innen eine Ciclosporin-Gabe (siehe auch CMV-Erkrankung bei Empfänger:innen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation) (3, 4). Wird die Letermovir-Prophylaxe gleichzeitig zu einer Ciclosporin-Prophylaxe verabreicht, ist die Dosierung von Letermovir laut Fachinformation auf 240 mg pro Tag zu reduzieren.

Bei Letermovir handelt es sich um ein Arzneimittel, welches als prophylaktische Maßnahme nach Ermessen des Arztes/der Ärztin als intravenöse Infusion oder Tablette verabreicht werden kann, ohne eine Dosisanpassung vorzunehmen. Die Fachinformation unterscheidet dabei nicht zwischen einer Anwendung im stationären oder ambulanten Versorgungsbereich. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die prophylaktische Maßnahme in der ambulanten Versorgung in Form von Filmtabletten erfolgt. Die Gabe einer Infusionslösung erfolgt vornehmlich bei Patient:innen, bei denen die Einnahme einer Filmtablette nicht möglich ist, z. B. aufgrund einer stark ausgeprägten GvHD mit Schluckbeschwerden. Es ist daher zudem davon auszugehen, dass die Infusion nur für einen beschränkten Zeitraum angewendet wird. In der Studie MK-8228-001 erhielten z. B. nur 2 der 33 deutschen Patient:innen eine intravenöse Gabe, davon ein Patient/eine Patientin für einen Tag, ein anderer/eine andere für 36 Tage (5). Diese Patient:innen befanden sich aufgrund der Begleiterkrankungen in der Klinik. Die Anwendung von Letermovir als intravenöse Infusion erfolgt daher stationär. Im ambulanten Versorgungssektor ist diese Darreichungsform nicht relevant und wird deswegen im Folgenden nicht mehr dargestellt.

Die Anwendung von Letermovir soll nach der allo-HSCT beginnen. Sie kann am selben Tag wie die allo-HSCT (Tag 0) und spätestens 28 Tage nach der Transplantation gestartet werden. In der Studie MK-8228-001 erfolgte der Beginn der Prophylaxe durchschnittlich an Tag 9 nach der allo-HSCT (6). Anschließend soll die Therapie bis zum Tag 100 nach allo-HSCT fortgeführt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Allerdings zeigten aktuelle Ergebnisse einer Studie (NCT03930615), welche die Verlängerung der Letermovir-Prophylaxe bis zum Tag 200 nach der Transplantation untersuchte, auch in diesem Zeitraum die Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo in der Vorbeugung einer klinisch signifikanten CMV-Infektion (7). Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als

100 Tage nach Transplantation kann für Patient:innen von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1, 2). Mit dem bisher angewendeten Behandlungsmodus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 73–101 Tagen mit Letermovir. Die mediane Behandlungsdauer mit Letermovir lag in der Studie MK-8228-001 bei den deutschen Patient:innen bei 87 Tagen bei einer Spanne von 1–100 Tagen (5).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mit Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Die Anwendung soll 0-28 Tage nach allo-HSCT beginnen und bis Tag 100 ^a erfolgen (1, 2).	Gesamt: 73–101 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Aktuelle Ergebnisse einer Studie, welche die Verlängerung der Letermovir-Prophylaxe bis zum Tag 200 nach der Transplantation untersuchte, zeigten auch im diesem Zeitraum die Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo in der Vorbeugung einer klinisch signifikanten CMV-Infektion (7). Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patient:innen von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1, 2).</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in</p>			

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

Bei der zugrunde gelegten Anwendung von Letermovir erfolgt zwischen Tag 0 und 28 nach einer allo-HSCT die erste Gabe von Letermovir. In der Studie MK-8228-001 wurde die Prophylaxe im Durchschnitt 9 Tage nach der allo-HSCT begonnen (6). Die Anwendung wird täglich bis Tag 100 nach Transplantation fortgesetzt, woraus sich eine jährliche Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt (1, 2).

Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	73–101 Tage	Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe	73–101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 480 mg täglich Gesamtverbrauch = 3–4 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 35.040 mg–48.480 mg
			Mit Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Filmtablette à 240 mg	73–101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 240 mg täglich Gesamtverbrauch = 3–4 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.520 mg–24.240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
<p>a: Auf die Darstellung des Verbrauchs der Infusionslösung wird verzichtet, da diese Darreichungsform in der ambulanten Versorgung nicht relevant ist.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in</p>				

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

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

Gemäß der Fachinformation von Letermovir wird eine Dosierung von 480 mg pro Tag empfohlen, wenn keine zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erfolgt, bzw. 240 mg pro Tag, wenn der Patient/die Patientin gleichzeitig eine Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe einnimmt (1, 2).

Im ambulanten Versorgungssektor erfolgt die Prophylaxe mit Letermovir in Form von Filmtabletten. Dabei wird für Patient:innen ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe eine Filmtablette à 480 mg täglich verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 73-101 Filmtabletten (drei–vier Packungen mit je 28 Stück) à 480 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beläuft sich auf 35.040 mg-48.480 mg pro Patient:in.

Für Patient:innen, die zusätzlich zu ihrer Letermovir-Prophylaxe eine Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe erhalten, wird täglich eine Filmtablette à 240 mg verbraucht. Bei 73-101 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 73-101 Filmtabletten (drei–vier Packungen mit je 28 Stück) à 240 mg Letermovir. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17.520 mg-24.240 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Tabelle 3-15: 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		
Letermovir	PREVYMIS® 480 mg Filmtablette 28 Stück: Taxe-VK = 10.121,26 €	9.134,00 € ^a (2,00 € ^b ; 985,26 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg Filmtablette 28 Stück: Taxe-VK = 5.089,45 €	4.594,82 € ^a (2,00 € ^b ; 492,63 € ^c)
	PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Taxe-VK = 382,06 €	344,87 € ^a (2,00 € ^b ; 35,19 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Taxe-VK = 196,70 €	177,11 € ^a (2,00 € ^b ; 17,59 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	n. a.	n. a.
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n. a.: nicht anwendbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

Berechnung der Kosten für den ambulanten Versorgungsbereich

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Berechnungen der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf den Preisen, die bei der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 15. Oktober 2023 eingereicht wurden (8). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 2,00 €/Arzneimittel und

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a/1b SGB V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.

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

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Letermovir ist als Filmtablette mit den Wirkstärken 480 mg und 240 mg je Tablette erhältlich (1, 2). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Letermovir mit je 28 Filmtabletten à 480 mg beträgt 10.121,26 €, für eine Packung mit je 28 Filmtabletten à 240 mg 5.089,45 €.

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

	PREVYMIS® (Letermovir)	
	Filmtablette (à 28 Stück)a	
Bezeichnung	Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe 480 mg	Mit Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe 240 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	10.121,26 €	5.089,45 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-2,00 €	-2,00 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-985,26 €	-492,63 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	nicht zutreffend	nicht zutreffend
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	9.134,00 €	4.594,82 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV Perspektive ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe = 480 mg/Tag	9.134,00 € * 3 Packungen bis 9.134,00 € * 4 Packungen = 27.402,00 € – 36.536,00 €	
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive mit Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe = 240 mg/Tag	4.594,82 € * 3 Packungen bis 4.594,82 € * 4 Packungen = 13.784,46 € – 18.379,28 €	
a: Auf die Darstellung des Verbrauchs der Infusionslösung wird verzichtet, da diese Darreichungsform in der ambulanten Versorgung nicht relevant ist. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

- 9.134,00 € für die 480 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten,
- 4.594,82 € für die 240 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten.

Gemäß Fachinformation von PREVYMIS® (Letermovir) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe pro Patient:in 480 mg pro Tag verabreicht (1, 2). Nach der allo-HSCT werden die Patient:innen 73-101 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Filmtablette drei bis vier Packungen mit jeweils 28 Filmtabletten à 480 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 27.402,00 €-36.536,00 € pro Patient:in.

Bei zusätzlicher Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 73-101 Behandlungstagen werden drei bis vier Packungen mit Filmtabletten (je 28 Stück) à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 13.784,46 €-18.379,28 € pro Patient:in pro Jahr.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-17: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir (PREVYMIS®)	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtablette		
		nicht zutreffend	n. a.	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in				

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

Letermovir (PREVYMIS®)

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

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Letermovir als Filmtabletten keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (1, 2).

Beobachtendes Abwarten

Für die zVT entfällt diese Angabe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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

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

Für die Prophylaxe mit Letermovir als Filmtabletten fallen gemäß Fachinformation für die GKV keine zusätzlichen Therapiekosten an (1, 2).

Für die zVT können keine Angaben gemacht werden.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-19: 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
Letermovir (PREVYMIS®)	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten	
		Nicht zutreffend	n. a.
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-20: 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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					
Letermovir (PREVYMIS®)	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	Filmtabletten			
		Ohne Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe			
		27.402,00 € – 36.536,00 €	n. a.	n. a.	27.402,00 € – 36.536,00 €
		Mit Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe			
		13.784,46 € – 18.379,28 €	n. a.	n. a.	13.784,46 € – 18.379,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in Quelle: (9)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet betrachtet Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT (2). Das Anwendungsgebiet umfasst damit iatrogen immunsupprimierte Patient:innen, die ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung haben (siehe auch Tabelle 3-2). Für diese Patientenpopulation existieren nur wenige Therapiemöglichkeiten, die hauptsächlich als präemptive Therapie nach dem Nachweis viraler DNA eingesetzt werden. Die einzigen zur CMV-Prophylaxe nach allo-HSCT zugelassenen Arzneimittel neben Letermovir sind Ganciclovir und CMVIG (10, 11). Die Wirksamkeit der CMVIG ist bisher nicht nachgewiesen worden (12). Ganciclovir ist myelotoxisch, verursacht starke Nebenwirkungen bei den Patient:innen und verlangsamt den wichtigen Aufbau des Immunsystems nach einer allo-HSCT. Um diese schwerwiegenden Nebenwirkungen von Ganciclovir möglichst zu umgehen, wird Ganciclovir in den Leitlinien nicht als prophylaktische Maßnahme empfohlen (13).

Mit Letermovir steht bereits seit fünf Jahren ein effektives und gut verträgliches Arzneimittel zur Prophylaxe für CMV-seropositive Patient:innen nach einer allo-HSCT zur Verfügung, welches in der aktuellen ECIL-Leitlinie mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen wird (14).

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die eine Letermovir-Prophylaxe erhalten könnte, auf 1.363 - 1.433 Patient:innen für das Jahr 2023 geschätzt.

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

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Letermovir bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil, wie in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführt, kontraindiziert. Begleitende Gabe von Pimozid oder Ergotalkaloiden kann zu einer erhöhten Konzentration dieser Arzneimittel führen, was zu QT-Verlängerungen oder Torsade-de-Pointes-Tachykardien bzw. Ergotismus führen kann (1, 2).

Therapieabbrüche

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

Patientenpräferenzen

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

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

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Letermovir-Prophylaxe beginnt gemäß Fachinformation innerhalb der ersten 29 Tage (Tag 0-Tag 28) nach der allo-HSCT. Für die Durchführung einer allo-HSCT werden die Patient:innen ca. 7 Tage vor der Transplantation zur Konditionierung im Krankenhaus stationär aufgenommen (15). Es ist davon auszugehen, dass sich die meisten Patient:innen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Letermovir im Krankenhaus befinden und erst zu einem späteren Zeitpunkt ambulant weiter versorgt werden. Allerdings ist die tatsächliche Verweildauer im Krankenhaus patientenindividuell sehr unterschiedlich. Die mittleren Verweildauern der für eine allo-HSCT abrechenbaren DRG (A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A18Z und A36A) reichen von 35 bis zu 84,4 Tagen (16). Darüber hinaus ist es aber möglich, dass einzelne Patient:innen sehr früh oder sehr spät entlassen werden und somit unterschiedliche Mengen an Letermovir-Dosen im ambulanten Bereich benötigt werden.

Die für die Durchführung einer allo-HSCT verwendeten DRG-Codes und deren Häufigkeit können der Analyse von MSD mittels des InEK Daten-Browsers entnommen werden (17). Mit Hilfe dieser Angaben lässt sich eine gewichtete mittlere Verweildauer für die Normalliegender von ca. 35 Tagen berechnen. Abzüglich der ca. 7 Tage, die die Patient:innen vor der eigentlichen Transplantation ins Krankenhaus aufgenommen werden, ergibt sich eine restliche Verweildauer nach der Stammzelltransplantation von ca. 28 Tagen. Im Median wurde in der Studie MK-8228-001 die Letermovir Prophylaxe an Tag 9 begonnen (6).

Durch diese Faktoren ist ein Abweichen der GKV-Jahrestherapiekosten im ambulanten Versorgungssektor denkbar. Eine konkrete Berechnung dieser Kosten oder eine

Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich ist allerdings aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

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

Seit der Zulassung erhobene Real World-Daten aus retrospektiven Analysen bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir und betonen die patientenrelevanten Vorteile durch die Vermeidung der Gabe von potenziell toxischen antiviralen Medikamenten und das erhöhte Gesamtüberleben (18, 19).

Somit deckt Letermovir bereits seit fünf Jahren einen lang bestehenden hohen Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe.

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.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir (PREVYMIS®) (1, 2).

Die Kosten für Letermovir entsprechen den an die IFA gemeldeten Preisen für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023) und wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Aussagen zum stationären Versorgungsbereich, sowie die Angaben von durchschnittlichen Liegezeiten wurden anhand einer von MSD durchgeführten Analyse getroffen

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

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: November. 2023.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Zusatzanalyse zur Studie MK-8228-001: Cyclosporingabe bei deutschen Patienten. 2017.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. 2022.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Zusatzanalysen zur Studie MK-8228-001 - Behandlungsdauer und Darreichungsform von Letermovir. 2017.
6. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017;2433-44.
7. Clinicaltrials.gov. Extension of Letermovir (LET) From Day 100 to Day 200 Post-transplant for the Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Participants (MK-8228-040). 2022.
8. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). Meldebestätigung Letermovir. 2018.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
10. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: April 2017.
11. Roche Pharma AG. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Oktober 2017.
12. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant. 1997;19(3):233-6.
13. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol. 2016;95(9):1435-55.

14. 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). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e72.
15. Engelhardt M. Das Blaue Buch - Teil VI Allogene Konditionierungs-Protokolle. 2017.
16. InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Stand: 24.11.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>. [Zugriff am: 07.11.2023]
17. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
18. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 2021;100(8):2087-93.
19. Koch K, Osswald L, Miller I, Braitsch K, Götze K, Bassermann F, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis. *Anticancer Res.* 2022;42(11):5431-41.

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.

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

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

Dosierung

Tabletten

PREVYMIS ist auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg).

PREVYMIS Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

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

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

PREVYMIS ist auch für die orale Anwendung (240-mg- und 480-mg-Filmtabletten) erhältlich.

PREVYMIS Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS beträgt 480 mg einmal täglich.

HSCT

Mit der Einnahme von PREVYMIS sollte nach einer HSCT begonnen werden. Mit der Einnahme von PREVYMIS kann am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der HSCT. Mit der Einnahme von PREVYMIS kann vor oder nach dem

Engraftment (Anwachsen des Transplantats) begonnen werden. Eine Prophylaxe mit PREVYMIS sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach HSCT fortgeführt werden.

Eine verlängerte Prophylaxe mit PREVYMIS, die über 100 Tage nach HSCT hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von PREVYMIS über mehr als 200 Tage wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Dosisanpassung

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

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS angewendet, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit PREVYMIS abgesetzt, sollte die nächste Dosis von PREVYMIS auf 480 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von PREVYMIS erforderlich.

Vergessene Dosis

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Hydroxypropylbetadex. Die erwartete klinische Exposition gegenüber Hydroxypropylbetadex bei intravenös angewendetem Letermovir in einer Dosis von 480 mg beträgt voraussichtlich etwa 3.600 mg/Tag. Es gab keine Fälle von Nierenschäden, die durch Hydroxypropylbetadex in Studien am Menschen bei intravenös angewendetem Letermovir bei einer Behandlungsdauer bis zu 47 Tagen verursacht wurden. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), die PREVYMIS erhalten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tabletten

Zur Einnahme.

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

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

PREVYMIS verdünnte Lösung muss über einen sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filter angewendet werden. Wenden Sie die verdünnte Lösung nicht unter Verwendung eines anderen Filters als eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filters an.

PREVYMIS darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. PREVYMIS darf nicht als intravenöse Druck-Injektion oder Bolus angewendet werden.

Nach der Verdünnung sollte PREVYMIS als intravenöse Infusion über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter über einen Zeitraum von insgesamt etwa 60 Minuten gegeben werden. Wenden Sie den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels an.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

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

Die gemeinsame Anwendung mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Kombination von Letemovir mit Ciclosporin:

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

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

Überwachung der CMV-DNA bei HSCT-Empfängern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden in einer Phase-III-Studie (P001) bei HSCT-Empfängern mit einem negativen CMV-DNA-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer präemptiven Therapie (PET) oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

Wechselwirkungen

PREVYMIS sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z.B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

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

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

Letermovir kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 der Fachinformation).

Tabletten

Sonstige Bestandteile

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

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

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Anwendung unter Verwendung eines sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon(PES)-Inline-Filters

PREVYMIS Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann einige wenige produktbezogene kleine durchscheinende oder weiße Partikel enthalten. Die Anwendung der verdünnten Lösung von PREVYMIS muss immer mit einem sterilen 0,2 µm oder 0,22 µm PES-Inline-Filter erfolgen, unabhängig davon, ob diese produktbezogenen Partikel in der Durchstechflasche oder in der verdünnten Lösung sichtbar sind (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg (1 mmol) Natrium pro 240-mg-Durchstechflasche, entsprechend 1,15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche, entsprechend 2,30% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 1.800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 12-ml-Durchstechflasche (240-mg-Dosis).

Dieses Arzneimittel enthält 3.600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 24-ml-Durchstechflasche (480-mg-Dosis).

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

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

- Die geschätzte Letermovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Letermovir-Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letermovir-Therapieregime und davon, ob Letermovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.
- Die Kombination von Ciclosporin und Letermovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letermovir (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Letermovir

Die Elimination von Letermovir erfolgt in vivo über biliäre Ausscheidung und Glucuronidierung. Die relative Bedeutung dieser Eliminationswege ist nicht bekannt. Bei beiden Eliminationswegen erfolgt die aktive Aufnahme in Hepatozyten über den hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/3. Nach der Aufnahme wird die Glucuronidierung von Letermovir über UGT1A1 und 3 vermittelt. Außerdem scheint wohl Letermovir dem P-gp- und

BCRP-vermittelten Efflux in Leber und Darm zu unterliegen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Induktoren von metabolisierenden Enzymen oder Transportern

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS (mit oder ohne Ciclosporin) mit starken oder moderaten Induktoren von Transportern (z.B. P-gp) und/oder Enzymen (z.B. UGTs) wird nicht empfohlen, da dies zu einem subtherapeutischen Plasmaspiegel von Letermovir führen kann (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).

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

Die gemeinsame Anwendung mit Rifampicin führte zu einem initialen, klinisch nicht relevanten Anstieg der Plasmakonzentration von Letermovir (aufgrund von OATP1B1/3- und/oder P-gp-Inhibition), gefolgt von einer klinisch relevanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Letermovir (aufgrund der Induktion von P-gp/UGT) bei kontinuierlicher Anwendung von Rifampicin (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).

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

Inhibitoren von OATP1B1 oder 3

Die gemeinsame Anwendung von PREVYMIS mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von PREVYMIS und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird eine einmal tägliche Dosis von 240 mg PREVYMIS empfohlen (siehe Tabelle 1 sowie Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letermovir und Ciclosporin.

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

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

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

Wirkung von Letermovir auf andere Arzneimittel

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

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

Das Ausmaß des induzierenden Effekts hängt von der Art der Anwendung von Letermovir ab und davon, ob Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird. Der volle induzierende Effekt kann 10 bis 14 Tage nach Beginn der Anwendung von Letermovir erwartet werden. Die Zeit, die ein spezifisch betroffenes Arzneimittel jeweils braucht, den Steady State zu erreichen, wird ebenfalls die Zeit beeinflussen, bis die volle Wirkung auf die Plasmakonzentrationen erreicht ist.

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

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

Über CYP3A metabolisierte Arzneimittel

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

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen bestimmte Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus), HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und Amiodaron (siehe Tabelle 1 der Fachinformation). Pimozid und Mutterkornalkaloide sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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

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

Von OATP1B1/3 transportierte Arzneimittel

Letermovir ist ein Inhibitor von OATP1B1/3-Transportern. Die Anwendung von PREVYMIS kann zu einem klinisch relevanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1/3 sind, führen.

- Beispiele für solche Arzneimittel umfassen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Fexofenadin, Repaglinid und Glibenclamid (siehe Tabelle 1 der Fachinformation). Bei Vergleich der Letermovir-Regime ohne Ciclosporin ist die Wirkung nach intravenöser Gabe ausgeprägter als nach oraler Gabe von Letermovir.

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

Über CYP2C9 und/oder CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

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

Zu diesen Arzneimitteln zählen u.a. Warfarin, Voriconazol, Diazepam, Lansoprazol, Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Tilidin und Tolbutamid (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).

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

Über CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel

In vitro hemmt Letermovir CYP2C8, kann aber aufgrund seines Induktionspotenzials CYP2C8 auch induzieren. Der Nettoeffekt *in vivo* ist nicht bekannt.

Zu den Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2C8 eliminiert werden, zählt Repaglinid (siehe Tabelle 1 der Fachinformation). Die gemeinsame Anwendung von Repaglinid und Letermovir mit oder ohne Ciclosporin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die intestinal über P-gp transportiert werden

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

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

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

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

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

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

- Beispiele für OAT3-transportierte Arzneimittel sind Ciprofloxazin, Tenofovir, Imipenem und Cilastatin.

Allgemeine Informationen

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

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

Details zu den Wechselwirkungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation aufgelistet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit PREVYMIS beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen PREVYMIS in Dosen von 720 mg/Tag bis 1 440 mg/Tag. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem unter der klinischen Dosis von 480 mg/Tag. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen mit PREVYMIS. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen hin zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

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

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.

Angaben gemäß Annex II B - BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

Angaben gemäß Annex II C - SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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

Angaben gemäß Annex II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Um das Niveau der garantierten Sterilität im Produktionsprozess zu verbessern (sterility assurance level, SAL), muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Maßnahmen, die im Protokoll zur Prozessänderung (Post Approval Change Management Protocol, PACMP) zur Entwicklung, Validierung und Implementierung der finalen Sterilisierung beschrieben sind und mit dem CHMP abgestimmt wurden, umsetzen.	31. März 2025 (PACMP Schritt 3)

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

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.

Keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen (1)

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

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

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.

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.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I und II) von PREVYMIS (Stand: November 2023) und dem ‚EPAR – Risk-management-plan summary‘ entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Summary of risk management plan for Letemovir (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>). 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I und II): PREVYMIS®. Stand: November 2023.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand November 2023 (1, 2).

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. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: November. 2023.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2023.