

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letemovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]

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	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen.....	16
Tabelle 3-2: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe	17
Tabelle 3-3: Risikoprofil für Patient:innen nach einer Nierentransplantation für eine CMV-Erkrankung.....	18
Tabelle 3-4: CMV-Erkrankungsrisiko bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in, ohne den Einsatz einer CMV-Prophylaxe	18
Tabelle 3-5: Anzahl an Nierentransplantationen in Deutschland.....	31
Tabelle 3-6: Entwicklung der Anzahl an Nierentransplantationen an Patienten ≥ 16 Jahre in Deutschland.....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Berechnung des prozentualen Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	35
Tabelle 3-9: Nierentransplantationen an Erwachsenen Patient:innen in Deutschland, zudem der Anteil der Hochrisikopopulation (D+/R-) sowie der Anteil der GKV-Versicherten	35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient:in	53
Tabelle 3-16: Kosten der Zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient:in	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	58

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	78
Tabelle 3-22: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen (1)	79
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV	14
Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).....	22
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (akquiriertes Immundefizienz-Syndrom)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CMV	Cytomegalievirus/-viren
CMVIG	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRG	Diagnosis-related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)
ds	Doppelsträngig
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EC	European Commission (Europäische Kommission)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EU	Europäische Union
gB	Glykoprotein B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor)
G-DRG	German-Diagnosis-related Group (Deutsche Diagnosebezogene Fallgruppen)
GfV	Gesellschaft für Virologie

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
Ig	Immunglobulin
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
kb	Kilobasenpaar
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LO-CMV	Late-Onset CMV Disease (spät auftretende CMV-Erkrankung)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPA	Mycophenolic Acid (Mycophenolsäure)
MwSt.	Mehrwertsteuer
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n. a.	Not applicable (nicht anwendbar)
NODAT	New Onset of Diabetes After Transplantation (neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
pp	Phosphoprotein
PRA	Panel-reactive antibodies (Panel-reaktive Antikörper)
R-	Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin)
SGB	Sozialgesetzbuch
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
VerfO	Verfahrensordnung
VTK	Viraler Terminase-Komplex
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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. 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 transplantation [HSCT])“ zugelassen (1, 2). Die Zulassung wurde von der EC im August 2022 unbegrenzt verlängert.

Des Weiteren hat die EC, aufgrund einer Empfehlung des CHMP vom 12. Oktober 2023 (3), PREVYMIS® (Letermovir) am 15. November 2023 zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (4).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für diese Patientenpopulation, welche Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist, wählt die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) Valganciclovir.

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) für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2023-B-106). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 01. August 2023 festgehalten (5).

In der Niederschrift stellt der G-BA für das Anwendungsgebiet von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+] Folgendes fest: „In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für erwachsene, CMV-seronegative Empfänger [R-] nach Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+], für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung angezeigt ist, eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.“

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 vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nichtmedikamentösen 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.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Letermovir in der Indikation „Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation" vom 02. August 2018 vor. Darüber hinaus liegt ein Beschluss zum Wirkstoff Maribavir zur Behandlung der therapierefraktären CMV-Infektion vom 01. Juni 2023 vor.

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

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie").

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. [...]

Gemäß der Leitlinien wird empfohlen, dass nach Nierentransplantation in Hochrisikokonstellationen, also bei CMV-seronegativen Empfängern und CMV-seropositiven Spendern, eine Prophylaxe für sechs Monate oder ggf. eine präemptive Strategie (mit engmaschigen Monitoring) durchgeführt werden. Als medikamentöse Therapieoptionen werden für die Prophylaxe die zugelassenen Wirkstoffe Ganciclovir und Valganciclovir vorrangig empfohlen. Beide Wirkstoffe werden dabei als gleichermaßen zweckmäßig angesehen.

Das außerdem zugelassene Valaciclovir ist laut Leitlinie bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung von Ganciclovir und Valganciclovir unterlegen. CMV-spezifische Immunglobuline sind bei asymptomatischen Patienten für die Prophylaxe einer CMV-Infektion zugelassen, werden jedoch nicht weitergehend in den Leitlinien empfohlen. Valaciclovir und CMV-spezifische Immunglobuline werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.“ (5)

Zusammenfassend legt der G-BA für die Zielpopulation von Letermovir, erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven [D+] Spender:innen eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zVT zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens fest.

Das Ausmaß des Zusatznutzens kann somit durch direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zVT aus der Zulassungsstudie MK-8228-002 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 (6).

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 (12. Juli 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): Prevmis (Letermovir) - EMA/CHMP/737340/2017. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004536/WC500238077.pdf. [Zugriff am: 07.11.2023]
3. European Commission (EC). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation (EMA/CHMP/454106/2023). 2023.
4. European Commission (EC). DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.11.2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2018)108(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „PREVYMIS - Letermovir“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2023.
5. 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.
6. 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

Das humane CMV 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 (siehe Abbildung 1)

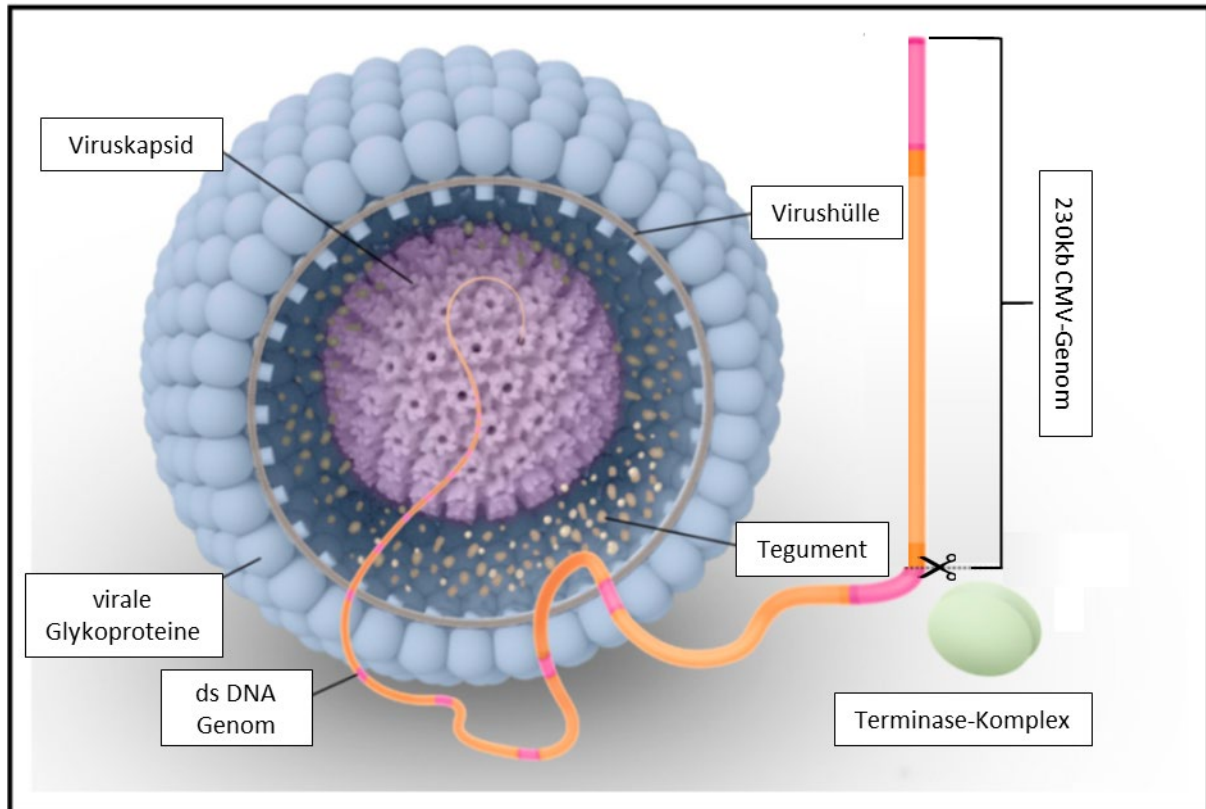


Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV

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 unterschiedlichen 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 Quellen: Modifiziert nach (1, 14)	

CMV-Erkrankung bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats

Ohne prophylaktische Maßnahmen liegt das CMV-Infektionsrisiko nach einer soliden Organtransplantation bei 30-75 %. Nur die Patientenpopulation der allogenen (allo)-HSCT-Empfänger:innen gilt als gefährdeter (Tabelle 3-2). Unter den soliden Organtransplantationen machte die Nierentransplantation mit 1.966 von 3.372 insgesamt in Deutschland transplantierten Organen im Jahr 2022 mit 58 % den größten Anteil aus (15). Es gibt eine Vielzahl von Diagnosen, für die eine Transplantation der Niere indiziert sein kann. Die Hauptdiagnose ist dabei die zystische Nierenkrankheit, gefolgt vom chronischen nephritischen Syndrom und der chronischen Nierenkrankheit (15).

Tabelle 3-2: 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: (16-21)	

Risikofaktoren für eine CMV-Erkrankung

Infektionen im Allgemeinen führen zu 15-20 % der Todesfälle nach einer Nierentransplantation und stellen damit (nach kardiovaskulären Ereignissen) eine der Haupttodesursachen unter den Nierentransplantierten dar (22, 23). Generell ist die CMV-Infektion eine der häufigsten Komplikationen nach einer Organtransplantation (24). Daher wird eine vorherige Bewertung des Risikos einer CMV-Infektion für die Empfänger:innen des Nierentransplantats ausdrücklich empfohlen (25). Diese Einschätzung erfolgt durch die Bestimmung des CMV-Serostatus der Spender:innen als auch der Empfänger:innen. Bei positivem CMV-Serostatus der Spender:innen besteht die Gefahr, dass es nach der Transplantation zu einer CMV-Infektion auf Seiten der Empfänger:innen aufgrund einer Transmission des Virus durch das positive Organ kommt. Das höchste Risiko besteht für CMV-seronegative Empfänger:innen von CMV-seropositiven Spenderorganen (D+/R-) (Tabelle 3-3). Eine Primärinfektion stellt hierbei ein sehr hohes Risiko für eine CMV-Erkrankung dar, da bei den seronegativen Empfänger:innen keine CMV-spezifische Immunität existiert (26). Die Vermeidung einer D+/R- -Risikokonstellation des Serostatus von Spender:in und Empfänger:in ist bei einer Nierentransplantation jedoch oft nicht möglich. Durch die vorherige Risikobestimmung können aber geeignete präventive Maßnahmen ergriffen werden (25, 27, 28). Auch bei CMV-seropositiven Empfänger:innen kann es zu einer CMV-Reaktivierung nach der Nierentransplantation oder – bei Erhalt von Organen von CMV-seropositiven Spender:innen – zu einer CMV-Reinfektion kommen, diese sind klinisch aber weniger bedeutsam (29). Das geringste Risiko einer CMV-Erkrankung haben CMV-seronegative Empfänger:innen eines Transplantats von CMV-seronegativen Spender:innen (D-/R-) (Tabelle 3-4). In dieser Konstellation liegt die Häufigkeit einer CMV-Erkrankung ein Jahr nach der Transplantation bei ca. 1 % (25).

Tabelle 3-3: Risikoprofil für Patient:innen nach einer Nierentransplantation für eine CMV-Erkrankung

Patientenpopulation	Risikofaktor
1.) Patient:innen mit hohem Risiko für eine CMV-Erkrankung	CMV-seronegative Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen (D+/R-): Gefahr einer CMV-Primärinfektion
2.) Patient:innen mit mäßigem Risiko für eine CMV-Erkrankung	CMV-seropositive Empfänger:innen eines Nierentransplantats (D+/R+ und D-/R+): Gefahr einer CMV-Reaktivierung oder -Reinfektion
3.) Patient:innen mit geringem Risiko für eine CMV-Erkrankung	CMV-seronegative Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seronegativen Spender:innen (D-/R-): Gefahr einer Primärinfektion beispielsweise durch Transfusionen
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quellen: (25, 28-30)	

Für die Hochrisikopopulation (D+/R-) wurde im Vergleich zu CMV-positiven Empfänger:innen (R+) ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung beobachtet (31) (siehe auch Tabelle 3-4). In einer randomisierten Studie entwickelten 17,2 % bzw. 18,4 % der Patient:innen mit D+/R- -Konstellation trotz antiviraler Maßnahmen (mit Ganciclovir oder Valganciclovir) eine symptomatische CMV-Erkrankung innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (32). Auch Daten aus dem deutschen Versorgungskontext bestätigen dies: Eine multizentrische, retrospektive Kohortenstudie mit 240 D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation, die zwischen 2011-2021 in fünf deutschen Zentren transplantiert wurden, zeigte zu Woche 52 nach Transplantation eine CMV-Infektion bei 29,1 % und eine CMV-Erkrankung bei 12,5 % der Patienten (33).

Tabelle 3-4: CMV-Erkrankungsrisiko bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats 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-Erkrankungsrisiko
D-/R-	gering
D-/R+	10-20 %
D+/R+	10-20 % (erhöht gegenüber D-/R+)
D+/R-	> 50 % (~70 % CMV-Infektion)
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quellen: (34, 35)	

Um eine akute Abstoßungsreaktion und einen möglichen Verlust des Transplantats zu verhindern, erhalten Empfänger:innen eines Nierentransplantats Immunsuppressiva. Die

gewählte immunsuppressive Therapie muss dabei so eingestellt werden, dass eine akute Abstoßung verhindert wird, während ungewollte Nebenwirkungen, wie die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, so gering wie möglich gehalten wird (30). Allgemein hängt das Risiko für CMV-bezogene Komplikationen von der Art der immunsuppressiven Therapie ab (35). Besonders Lymphozyten-depletierende Immunsuppressiva erhöhen dabei die Inzidenz von CMV-Infektionen (30, 36). Eine Induktionstherapie zur sofortigen Immunsuppression nach Transplantation mit anti-Thymozyten-Globulin erhöht das Risiko einer CMV-Infektion um 50 %, während Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper das Risiko nicht zu beeinflussen scheinen und Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie das Risiko sogar erniedrigen (35, 37). Daher werden zur Initialtherapie der Einsatz von Interleukin-2-Antagonisten und zur Erhaltungstherapie der Einsatz eines Calcineurininhibitors, bevorzugt Tacrolimus, empfohlen (38).

Insgesamt stellen damit der CMV-Serostatus und die Form der Immunsuppression, neben individuellen Charakteristiken der Empfänger:innen wie Alter, Komorbiditäten und genetischen Faktoren, die Hauptrisikofaktoren für eine CMV-Infektion und eine mögliche CMV-Erkrankung dar (siehe auch Tabelle 3-3) (26).

Direkte und indirekte Folgen einer CMV-Infektion

Kommt es nach einer Nierentransplantation zu einer CMV-Infektion, definiert als messbare CMV-Replikation, kann daraus eine CMV-Erkrankung entstehen (26). Eine klinisch relevante Replikation des Virus liegt bei einem Anstieg der CMV-DNA-Konzentration um mehr als $0,5 \log_{10}$ in aufeinanderfolgenden Proben vor (25). Entwickelt sich die CMV-Infektion zur CMV-Erkrankung, zeigt sich diese entweder als CMV-Syndrom (grippeähnliche Symptome mit oder ohne Myelosuppression, einschließlich Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie) oder als gewebeinvasive Endorganerkrankung, bei der häufig der Magen-Darm-Trakt betroffen ist, aber prinzipiell jedes Organsystem beeinträchtigt sein kann (12).

Des Weiteren kann eine CMV-Infektion und -Erkrankung auch indirekte Effekte haben, wie z. B. die Verschlechterung der Transplantatfunktion, akute oder chronische Abstoßung des Transplantats, eine infektionsbedingte Immunsuppression mit daraus folgenden zusätzlichen opportunistischen Infektionen, sowie nach der Transplantation neu aufgetretenen Diabetes mellitus (New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation, NODAT) und eine erhöhte Mortalität (24, 29, 39-41). So wurde in einer Single-Center-Studie eine sechsfach erhöhte Wahrscheinlichkeit des Abstoßens eines Nierentransplantats im Monat nach einer CMV-Erkrankung (definiert als nicht-asymptomatische Virämie) festgestellt (42). Ein Zusammenhang zwischen CMV-Replikation und Abstoßung oder Verlust des Transplantats konnte auch bei einer Studie in sechs Schweizer Transplantationszentren bei Empfänger:innen von soliden Organtransplantaten gezeigt werden, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen einer symptomatischen und einer asymptomatischen CMV-Infektion festgestellt wurden (39). Grund für eine akute Abstoßung oder chronische Dysfunktion des Transplantats können immunologische Dysregulation bzw. systemische Inflammation oder auch lokale Gewebeschäden infolge der CMV-Infektion sein (31, 39, 43). Bereits eine asymptomatische

CMV-Virämie während der ersten 100 Tage nach einer Nierentransplantation kann das Risiko von Empfänger:innen zu versterben um das Dreifache erhöhen (18). Die CMV-Prophylaxe spielt daher eine bedeutende Rolle für den Erfolg der Transplantation sowie das Gesamtüberleben der Empfänger:innen von Nierentransplantaten.

CMV-Prophylaxe und Präemptive Therapie

Eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir oder Valganciclovir konnte die Inzidenz von CMV-Erkrankungen bei Transplantat-Empfänger:innen um 58 % bis hin zu 80 % reduzieren (44). Die Anwendung und Dauer einer Prophylaxe wird vom Risiko für eine CMV-Infektion, welches sich aus dem Serostatus von Spender:in und Empfänger:in ergibt (vgl. Tabelle 3-3), bestimmt. Entsprechend wird empfohlen, dass sich vor allem D+/R- -Patient:innen, aber auch R+ Patient:innen einer CMV-Prophylaxe unterziehen (25). Analysen eines deutschen Transplantationszentrums zeigen, dass 19,2 % derjenigen Empfänger:innen von Nierentransplantaten, bei denen eine CMV-Infektion auftrat, diese innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation entwickelten und 70 % der beobachteten CMV-Infektionen während des ersten Jahres auftraten (41). Die empfohlene Dauer der Prophylaxe beträgt aktuell 6 Monate für Patient:innen mit einer D+/R- -Konstellation (25). Es gibt Hinweise darauf, dass eine Verlängerung der Prophylaxe mit niedrigdosiertem Valganciclovir bis zu 12 Monaten nach der Transplantation bei Patient:innen mit hohem Risiko (D+/R-) zu einer niedrigeren Rate von CMV-Infektionen und fast kompletten Vermeidung einer spät auftretenden CMV-Erkrankung (Late-Onset CMV Disease, LO-CMV) führt (45).

Besonders bei starker Immunsuppression kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt und auch verlängert werden (25). Die Art der präventiven Strategie (präemptiv oder prophylaktisch) hatte in einer Kohortenstudie mit 1.239 Patient:innen zwar keinen Einfluss auf die Inzidenz einer CMV-Erkrankung, jedoch zeigte sich, dass Patient:innen, welche eine CMV-Prophylaxe erhielten, ein verbessertes Transplantatversagen-freies Überleben aufwiesen (31). Zudem zeigte ein Vergleich zwischen der CMV-Prophylaxe und der präemptiven Therapie mit Valganciclovir bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit mittlerem Risiko für eine CMV-Infektion (D+/R+ und D-/R+) einen signifikanten Vorteil für Patient:innen unter Prophylaxe sowohl bei der Anzahl an CMV-Infektionen, als auch bei der Zahl der CMV-Erkrankungen über den gesamten Beobachtungszeitraum bis 7 Jahre nach der Transplantation (46). Bei Nierentransplantationen mit der Konstellation D+/R-, bei der das höchste Risiko für eine CMV-Infektion vorliegt (vgl. Tabelle 3-3), wird die Prophylaxe allgemein gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt (25), da die Prophylaxe mit niedrigeren Raten an CMV-Resistenz in Zusammenhang gebracht werden konnte (47).

Zusammenfassend konnten vor allem im Falle von D+/R- -Empfänger:innen eines Nierentransplantats die Vorteile einer CMV-Prophylaxe in Bezug auf das Auftreten einer CMV-Infektion und einer CMV-Resistenz gezeigt werden, was sich auch in der Empfehlung diverser Leitlinien zeigt (25, 28, 47). Konkret wird die orale Gabe von Valganciclovir oder eine intravenöse Gabe von Ganciclovir und die Beobachtung der Viruslast (1-2 Mal pro Monat) bis 6 Monate nach Beendigung der Prophylaxe empfohlen (25). Bei der Anwendung von Valganciclovir kommt es allerdings, wie auch bei Ganciclovir, häufig zu Nebenwirkungen, von

denen die schwerwiegendsten und häufigsten hämatologische Reaktionen wie Leukopenien, Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien sind (48-50). Deutsche Real-World Evidence Daten bestätigen dies: So wurde in einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie mit 240 D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation als häufigste Nebenwirkungen Leukopenien, Thrombozytopenien, Neutropenien und LDH-Erhöhungen genannt (33). Die Analyse einer großen US-amerikanischen Kohorte mit 41.705 Patient:innen, die zwischen 2001 und 2006 ein Nierentransplantat erhielten, zeigte, dass das Auftreten von Neutropenien nach der Transplantation mit einem erhöhten Risiko eines Transplantatverlustes und zu versterben einhergeht (51). Aktuellere Studiendaten zeigen ebenfalls, dass nach der Transplantation auftretende Neutropenien mit Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüchen von Valganciclovir oder des Immunsuppressivums Mycophenolsäure (Mycophenolic Acid, MPA) verbunden sind und mit einem erhöhten Risiko für eine Abstoßung des Organs sowie für Hospitalisierungen einhergehen (52). Eine retrospektive Beobachtungsstudie, die das Langzeit-Überleben von 556 D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation an der Charité Berlin untersuchte, zeigte ebenfalls, dass eine Neutropenie ($< 1,0$ /nl; entspricht Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 bzw. schwere Neutropenie) ein relevantes Risiko für Valganciclovir-Patient:innen darstellt. Eine Neutropenie war nicht nur assoziiert mit Dosisreduktionen von Valganciclovir und der begleitenden Immunsuppression, sondern auch mit signifikant höheren Raten an Wiedereinweisungen in das Krankenhaus, Transplantatabstoßung und -versagen (53).

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 Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, 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, 54). 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 (24).

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 (55). 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) (56).

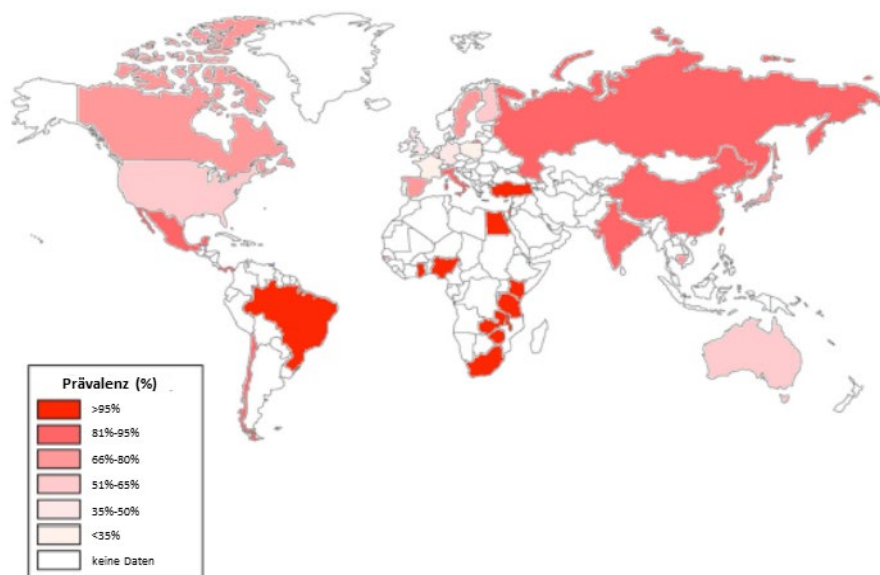


Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).

CMV: Cytomegalievirus

Quelle: Modifiziert nach (57)

Eine CMV-Infektion ist, zumindest numerisch, häufiger bei Frauen, obwohl hier die Unterschiede zu Männern oft nicht statistisch signifikant sind (58). Ein stetiger Anstieg der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter ist weltweit zu beobachten. Außerdem ergibt sich ein

Unterschied in der CMV-Seroprävalenz aufgrund des sozioökonomischen 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 (56). 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 % (59). Weiterhin ergaben Untersuchungen bei Blutspender:innen in Gießen und Hamburg sowie Daten aus der CMV-Routinediagnostik in Frankfurt eine Seroprävalenz von ca. 40-60 % (60-62). 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 (63).

Zielpopulation

Eine CMV-Primärinfektion stellt ein großes Risiko für immunsupprimierte Patient:innen dar. Besonders CMV-seronegative Empfänger:innen eines Transplantats von CMV-seropositiven Spender:innen sind gefährdet (vgl. Tabelle 3-3), da hier das Virus im transplantierten Organ reaktivieren und auf den immunsupprimierten Empfänger übertragen werden kann, was zu einer Primärinfektion führen kann (27).

Letermovir wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]. Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit CMV-seronegativen Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen, die ein hohes Risiko für eine CMV-Primärinfektion und somit für eine CMV-Erkrankung haben (siehe Tabelle 3-3). Letermovir wird bei diesen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-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 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

In der aktuellen S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (25), dem Konsensus der Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren diverser Bundesländer (28) sowie internationalen Leitlinien (24, 64) wird der Einsatz von prophylaktischen und präemptiven Strategien nach solider Organtransplantation standardmäßig empfohlen, wenn Spender:in und/oder Empfänger:in einen positiven CMV-Serostatus aufweisen. Die Voraussetzung für eine präemptive Strategie ist dabei die Gewährleistung einer engmaschigen Überwachung der Virusvermehrung (24, 25, 65). 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) für mindestens 3-4 Monate nach der Transplantation unerlässlich (25). Ganciclovir (intravenöse Applikation) und Valganciclovir (oral als Filmtablette oder Lösung) können nach solider Organtransplantation zur präemptiven Therapie angewendet werden. Allerdings weist Ganciclovir, wie auch Valganciclovir, erhebliche Nebenwirkungen u. a. eine starke Myelotoxizität auf (48-50) und verursacht sehr häufig Neutropenien und häufig Leukopenien. Zur präemptiven Therapie wird bevorzugt die Anwendung von Valganciclovir empfohlen (24, 25). Nach einer D+/R- -Nierentransplantation wird ein engmaschiges virologisches Monitoring sogar für eine Dauer von 6 Monaten empfohlen (25). Eine begonnene

präemptive Therapie wird für mindestens 14 Tage, oder bis keine CMV-DNA mehr nachweisbar ist, fortgeführt (24, 66).

Sowohl die präemptive als auch die prophylaktische Therapie verhindern effektiv eine symptomatische CMV-Erkrankung (67). Für den Fall, dass Spender:in und/oder Empfänger:in des Organtransplantats einen positiven CMV-Serostatus aufweisen und das CMV-Erkrankungsrisiko zusätzlich erhöht ist, beispielsweise durch starke Immunsuppression oder einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Erkrankung, wird die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt empfohlen (24).

Die CMV-Prophylaxe

Wie die präemptive Therapie wird die CMV-Prophylaxe in nationalen und internationalen Leitlinien nach einer Nierentransplantation für den Fall, dass Spender:in und/oder Empfänger:in einen positiven CMV-Serostatus aufweisen ausdrücklich empfohlen (24, 25). Für Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit D+/R- -Konstellation stellt die Prophylaxe die bevorzugte Maßnahme zur Vermeidung einer CMV-Infektion dar (25).

Die Prophylaxe ist in der Anwendung häufig einfacher als die präemptive Therapie durchzuführen, da begleitendes Labormonitoring nicht empfohlen wird und die Durchführung insgesamt als einfach gewertet wird. Zudem werden opportunistische Infektionen und indirekte CMV-Effekte vermutlich reduziert (25). Allerdings treten durch die prophylaktische Behandlung häufiger toxische Effekte auf (25). Ganciclovir und Valganciclovir sind zur Prophylaxe einer CMV-Infektion nach Nierentransplantation zugelassen. Meist wird das oral als Filmtablette oder Lösung zu verabreichende Valganciclovir verwendet (24, 48). Dabei wurden aber u. a. schwere Neutropenien und Anämien sowie Knochenmarkversagen beobachtet, zudem stellen Leuko- und Thrombozytopenien häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Valganciclovir dar (48, 49). Auch unter realen klinischen Bedingungen in Deutschland wurden bei 240 D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation als häufigste Nebenwirkungen Leukopenien, Thrombozytopenien, Neutropenien und LDH-Erhöhungen genannt (33). Bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung muss in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance eine Dosisanpassung durchgeführt werden (48, 49).

Eine weitere zugelassene CMV-Prophylaxe bei Transplantat-Empfänger:innen besteht in der Gabe von Cytomegalievirus-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG) (68). Ein Nutzen ist allerdings nicht belegt, weshalb die Gabe von CMVIG nicht empfohlen wird (24, 25).

Für die allo-HSCT steht seit 2018 mit Letermovir eine gut verträgliche und wirksame Option zur Verfügung, die für die Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet wird (69). Auch für die Anwendung zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+] zeigt Letermovir in der Studie MK-8228-002 eine gute Wirksamkeit und eine verbesserte Verträglichkeit gegenüber Valganciclovir (70). Bei vergleichbarer guter Wirksamkeit konnten besonders beim Auftreten

von Leuko- und Neutropenien deutliche Vorteile bei der Prophylaxe mit Letermovir festgestellt werden, wie im Modul 4A dieses Dokuments dargestellt.

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

Immunsupprimierte Patient:innen sind generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt. CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] sind dabei besonders gefährdet (siehe Tabelle 3-4). Für diese Patient:innen besteht insbesondere aufgrund der starken Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Arzneimittel Ganciclovir und Valganciclovir, die zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung zugelassen sind, ein hoher Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung (48-50).

Deckung des Bedarfs an einer antiviralen CMV-Prophylaxe durch Letermovir

Bei CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] wird die CMV-Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt empfohlen (25). Neben den erhöhten Raten einer CMV-Resistenz stellen sich auch praktische Herausforderungen bei der Anwendung der präemptiven Therapie bei Empfänger:innen von soliden Organen in der klinischen Praxis dar (47). So gibt es keinen eindeutig und verbindlich bestimmten Grenzwert für die Menge an viraler DNA, bei welcher die präemptive Therapie initiiert werden soll (13, 54). Eine weitere engmaschige Überwachung der CMV-DNA im Blut ist die Grundvoraussetzung für die präemptive Therapie (24, 25, 65), was zuweilen jedoch eine sehr große organisatorische und logistische Hürde darstellt – besonders im ambulanten Setting. Wird der jeweils relevante Grenzwert überschritten, müssen die Wirkung des zur präemptiven Therapie eingesetzten Arzneimittels sowie mögliche Nebenwirkungen genau überwacht werden. Im ambulanten Setting sind dafür oft verschiedene Ärzt:innen verantwortlich, was den Koordinationsaufwand zusätzlich erhöht.

Bei D+/R- -Empfänger:innen eines Nierentransplantats wird daher bevorzugt die CMV-Prophylaxe in Form des oral zu verabreichenden Valganciclovir eingesetzt (25). Diese kann effektiv eine CMV-Infektion und -Erkrankung verhindern (67), jedoch häufig nicht in der idealen Dosierung eingesetzt werden. So muss beispielsweise die Dosis bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (48, 49). Eine Post-hoc Analyse der klinischen Studie zum Vergleich von Letermovir mit Valganciclovir als CMV-Prophylaxe nach Nierentransplantation zeigte, dass unter Valganciclovir Dosisanpassungen aufgrund einer niedrigen Kreatinin-Clearance häufig durchgeführt wurden. Dies war assoziiert mit positiven CMV-DNA-Nachweisen und CMV-Erkrankung sowie einer niedrigeren Adhärenz der Patient:innen. Im Gegensatz dazu musste die Letermovir-Dosierung nicht angepasst werden und die Kreatinin-Clearance zeigte in der Letermovir-Gruppe keinen Einfluss (71). Des Weiteren zeigten mehrere Studien, dass eine niedrigere Valganciclovir-Dosierung das Risiko eines klinischen Behandlungsversagens und der Entwicklung von Resistenzen erhöhen kann. Schon die suboptimale Dosierung von Valganciclovir kann zu einem Versagen der Prophylaxe und der Entwicklung von Resistenzen führen, die routinemäßige Anwendung von

geringdosiertem Valganciclovir wird nicht empfohlen (24). Die Anwendung von Valganciclovir kann zudem langfristig sowohl reproduktionstoxische als auch karzinogene Effekte haben (48, 49).

Zu den häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen, welche während der Einnahme von Valganciclovir auftreten können, gehören hämatologische Reaktionen. Dabei treten neben Anämien und Thrombozytopenien sehr häufig Neutropenien und häufig Leukopenien auf (48, 49). Daten einer retrospektiven Analyse von 635 Empfänger:innen eines Nierentransplantats an einem deutschen Transplantationszentrum zeigen eine Inzidenz von Leukopenien (Anzahl an weißen Blutzellen $< 3.500/\mu\text{l}$) von 26,1 % und eine Inzidenz von Neutropenien (absolute Neutrophilenzahl [Absolute Neutrophil Count, ANC] $< 1.500/\mu\text{l}$) von 7,6 % während der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir (72). Eine systematische Auswertung von 82 Beobachtungsstudien zeigte, dass Neutropenien mit einer ANC von $< 1.000/\mu\text{l}$ bei 13-48 % und Neutropenien mit einer ANC von $< 500/\mu\text{l}$ bei 15-20 % der Nierentransplantat-Empfänger:innen innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auftreten. Der Anteil an Empfänger:innen, bei denen im ersten Jahr eine Neutropenie (ANC $< 1.000/\mu\text{l}$) auftritt ist bei Patient:innen, welche mit Valganciclovir behandelt werden mit 47 % und im Falle der D+/R- -Konstellation mit 40 % am höchsten. Leukopenien mit einer Anzahl an weißen Blutzellen von $< 3.500/\mu\text{l}$ treten bei 19-83 % der Empfänger:innen auf, wobei auch hier die Inzidenzen im Falle der D+/R- -Konstellation mit 83 % und bei Anwendung von Valganciclovir mit 27 % besonders hoch sind (73). Insgesamt zeigen diese Zahlen ein stark erhöhtes Risiko des Auftretens von Neutropenien und Leukopenien bei Anwendung einer CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir.

Das Auftreten von Neutropenien und Leukopenien ist assoziiert mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Dosisreduktion oder eines Therapieabbruchs sowohl der Prophylaxe als auch der Immunsuppression (52, 74). Im Zuge einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 572 Empfänger:innen eines Nierentransplantats, mit entweder D+/R- -Konstellation oder Panel-reaktiven Antikörpern (Panel-reactive Antibodies, PRA) von > 80 %, welche somit ein hohes Risiko für eine CMV-Infektion oder Abstoßungsreaktion haben (siehe Tabelle 3-3), ist das Auftreten von Neutropenien mit einem 7- bis 12-fach erhöhtem Risiko eines Therapieabbruchs von Valganciclovir oder MPA assoziiert (52). Neben der (optionalen) Dosisanpassung von Valganciclovir und Immunsuppressiva machen Leukopenien und Neutropenien oft den Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) erforderlich (52). Die Gabe von G-CSF kann jedoch eine zusätzliche Belastung für Empfänger:innen darstellen, beispielsweise wird ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung oder -dysfunktion während der Behandlung mit G-CSF berichtet (75-77).

Zudem zeigt eine retrospektive Analyse von 225 Patient:innen des Universitätsklinikums Basel, dass die Inzidenz von Infektionen während des Auftretens einer Neutropenie (ANC $< 1.000/\mu\text{l}$) nach Nierentransplantation um das Dreifache erhöht ist (78). Dies wird durch eine systematische Analyse von 82 Beobachtungsstudien bestätigt, in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukopenien und Neutropenien und dem

erhöhten Risiko von opportunistischen Infektionen für Empfänger:innen eines Nierentransplantats festgestellt wurde (73).

Nicht zuletzt ist das Auftreten von Neutropenien nach einer Nierentransplantation mit dem erhöhten Risiko für Hospitalisierung sowie für Abstoßungsreaktionen assoziiert (52, 79). Retrospektive Analysen von 41.705 Empfänger:innen, welche zwischen 2001 und 2006 ein Nierentransplantat erhielten, bzw. 663 Empfänger:innen, welche zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, zeigen, dass das Auftreten von Neutropenien nach der Nierentransplantation zudem mit einem erhöhten Risiko zu versterben assoziiert ist (51, 79).

Insgesamt sind Leukopenien und/oder Neutropenien bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit einem erhöhten Risiko für Dosisanpassungen und Therapieabbrüche von Valganciclovir und MPA assoziiert. Außerdem ist das Risiko für Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektionen und Tod erhöht (51, 52, 73, 78, 79). Leukopenien und Neutropenien sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir und gefährden den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen.

Dies lässt sich auch im Kontext des realen Klinikalltags in Deutschland bestätigen. Eine retrospektive Studie der Charité Berlin untersuchte das Langzeit-Überleben von 556 CMV-Hochrisiko-D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation, die im Zeitraum 2003-2019 an der Charité Berlin transplantiert wurden. Es wurde gezeigt, dass eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir die Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie bis Tag 730 nach Transplantation erhöhte. Eine Neutropenie war assoziiert mit einer signifikant höheren Rate an Dosisreduktionen von Valganciclovir und der begleitenden Immunsuppression, Wiedereinweisungen ins Krankenhaus, Transplantatabstoßung und -verlust. Die Entstehung einer Neutropenie stellt somit auch im deutschen Versorgungskontext ein relevantes Risiko für D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation dar (53).

Die Durchführung einer durchgehenden CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir für Empfänger:innen eines Nierentransplantats ist insgesamt oft schwierig, da die regelmäßige Anpassung entsprechend der Kreatinin-Clearance zu Dosisreduzierungen führen kann (48, 49). Zudem muss das Auftreten von Leuko- und Neutropenien als möglichen Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden. Diese haben ebenfalls oft Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche der Prophylaxe sowie der Immunsuppression zur Folge (52, 74). Diese Unterbrechungen der CMV-Prophylaxe können CMV-Resistenzen hervorrufen, Unterbrechungen in der Immunsuppression können zum Verlust des Transplantats führen. Es besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf für Arzneimittel zur CMV-Prophylaxe, welche eine CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] von Nierentransplantaten von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] effektiv verhindern, insbesondere ohne myelotoxische Nebenwirkungen und mit geringer Resistenzentwicklung.

Mit Letermovir steht seit Januar 2018 ein neuer Wirkstoff für den Einsatz zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen einer allo-HSCT zur Verfügung (69). Die in Modul 4A dieses Dossiers dargestellten Daten

belegen, dass die Prophylaxe mit Letermovir auch für CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven [D+] Spender:innen wirksam und gut verträglich ist. Letermovir inhibiert den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die virale DNA-Replikation erforderlich ist, indem er multiple 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 (80). In Phase-II- und Phase-III-Studien wurde die gute Verträglichkeit von Letermovir bestätigt (70, 81, 82). Bei sehr guter Wirksamkeit entspricht das Sicherheitsprofil von Letermovir dem bekannten Nebenwirkungsprofil. Im Vergleich zu Valganciclovir zeigt Letermovir statistisch signifikante Vorteile bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, sowie der Entstehung von Leukopenien und Neutropenien. Dies ermöglicht mit Letermovir eine CMV-Prophylaxe ohne Risiko einer Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter Nierentransplantat-Empfänger:innen bisher erschwerte. Bei gleichzeitig sehr guter Wirksamkeit erfüllt Letermovir die Erwartungen an eine neue Prophylaxe-Option sehr gut (70). Dies konnte auch für die Anwendung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach einer allo-HSCT gezeigt werden (80, 82) und hat bereits zu einem Paradigmenwechsel in diesem Anwendungsgebiet geführt, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (83, 84). Auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), die in ihrer aktuellen Leitlinie eine Letermovir-Prophylaxe mit der höchsten Evidenzstufe AI nach allo-HSCT empfiehlt, wird dies bestätigt (85). Seit der Zulassung an verschiedenen Transplantationszentren erhobene Daten zeigen, dass die Anwendung von Letermovir nach Nierentransplantationen sowie nach Leber-, Herz- oder Lungentransplantation gut verträglich und sicher in der Anwendung ist und effektiv eine CMV-Erkrankung verhindert (86-89).

Fazit

Wie in Modul 4A ausführlich anhand klinischer Daten im Vergleich zur zVT (Valganciclovir) belegt, zeigt Letermovir in der Zielpopulation der CMV-seronegativen Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen, welche ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung aufweisen, sehr gute Wirksamkeit, ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen. Im deutschen Klinikalltag sind Neutropenien assoziiert mit signifikant höheren Raten an Dosisreduktionen von Valganciclovir und der begleitenden Immunsuppression, Wiedereinweisungen ins Krankenhaus, Transplantatabstoßung und -verlust und stellen so für D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation ein relevantes Risiko dar.

In der klinischen Versorgung hat eine Leukopenie und/oder Neutropenie direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant und als auch als patientenrelevant betrachtet werden sollten. Hierzu zählen u. a. die oben aufgeführten Maßnahmen, welche zwingend ergriffen werden müssen, um einer Leukopenie und/oder Neutropenie entgegenzuwirken und damit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands zu verhindern.

Insgesamt kann Letermovir damit einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit mittels eines neuen Wirkmechanismus decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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 CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

Für eine Letermovir-Prophylaxe kommen daher grundsätzlich nur erwachsene Patient:innen infrage, die eine Nierentransplantation in Deutschland erhalten. Zur Bestimmung aller inzidenten Fälle in Deutschland wird im Folgenden auf die Zahlen der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zurückgegriffen. Die DSO ist die bundesweite Koordinierungsstelle für die postmortale Organspende. Die Bestimmung der durchschnittlichen Veränderung der durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland während der letzten 10 Jahre, ausgehend vom Berichtsjahr 2022, kann dem Jahresbericht der DSO sowie zugehörigen Grafiken entnommen werden (15, 90-92).

Alle Berechnungen zu den Patientenzahlen wurden in Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt, dies kann ggf. zu Rundungsfehlern führen.

Anzahl an Nierentransplantationen in Deutschland

Im aktuellen Jahresbericht der DSO wurden insgesamt 1.966 Nierentransplantationen im Jahr 2022 erfasst (15). Die Anzahl aller in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen 2013-2022 sowie die Anzahl aller durchgeführter Nierentransplantationen an Patienten ≥ 16 Jahre kann Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl an Nierentransplantationen in Deutschland

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl an Nierentransplantationen (gesamt)	2.272	2.127	2.196	2.094	1.921	2.291	2.132	1.910	1.992	1.966
Anzahl an Nierentransplantationen (≥ 16 Jahre)	2.211	2.027	2.115	2.025	1.852	2.199	2.047	1.852	1.912	1.887
Anteil D+/R- (≥ 16 Jahre) (21,23 %)	469	430	449	430	393	467	435	393	406	401
D: Spender:in; R: Empfänger:in Quellen: (15, 90-93)										

Die Diagnosen für eine Nierentransplantation sind sehr vielfältig. Im Jahr 2022 ergaben sich 56 Hauptdiagnosen (Mehrfachnennungen möglich) bei 2.142 Neuanmeldungen für die Warteliste für eine Nierentransplantation. Am häufigsten wurde zystische Nierenkrankheit (Q61) in 383 Fällen (ca. 18 %) diagnostiziert. Die zehn häufigsten Diagnosen entfielen auf 1.715 Patienten (ca. 80 %) (15).

In den Berichtsjahren 2013-2022 waren 95-97 % der Empfänger einer Nierentransplantation 16 Jahre oder älter, wobei die größte Patientengruppe von den 16-55-Jährigen gebildet wurde. Auf diese Altersgruppe entfiel etwa die Hälfte aller Nierentransplantationen in Deutschland (15, 91-93).

Bei der Geschlechterverteilung der Empfänger einer Nierentransplantation ergab sich in den Berichtsjahren 2013-2022 jeweils in etwa ein Drittel Frauen und zwei Drittel Männer (15, 91, 92).

Die Zulassung von Letermovir ist auf die Hochrisiko-Patientengruppe der CMV-seronegativen Empfänger:innen (R-) eines CMV-seropositiven Organs (D+) beschränkt (94, 95). Für den Anteil dieser Patientengruppe an allen Nierentransplantationen in Deutschland gibt es nur unzureichend repräsentative Quellen. Aus einer Beobachtungsstudie (Beobachtungszeitraum 2007-2015) des Universitätsklinikums Münster kann der Anteil an Hochrisiko-Patient:innen mit einem Wert von 23,33 % (D+/R-) bestimmt werden (41). Zudem ist in einer Studie der Charité Berlin (Beobachtungszeitraum 2008-2015) ein Wert von 20,55 % D+/R- bestimmt worden (96). Weitere Daten aus einer Studie der Universitätsklinik Würzburg (Beobachtungszeitraum 2002-2004) ergab einen Anteil von 19,80 % D+/R- (97). Im Durchschnitt ergibt sich somit für die Hochrisiko-Patientengruppe (D+/R-) ein Anteil von 21,23 %. Für das Jahr 2022 ergeben sich damit 401 inzidente Patient:innen für eine Letermovir-Prophylaxe nach Nierentransplantation in Deutschland. Diese Zahl ist potenziell überschätzt, da aus den Angaben des DSO nur die Altersgruppe der 16-Jährigen oder älteren Nierentransplantat-Empfänger:innen abgeleitet werden kann. Da allerdings die

Patientengruppe der 0-15-Jährigen sehr klein ist, ist insgesamt nicht von einer bedeutsamen Überschätzung auszugehen.

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

Aus den Zahlen zu allen Nierentransplantationen an Patient:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland von 2013-2022 (siehe auch Tabelle 3-5) kann eine durchschnittliche Veränderung von jährlich minus 1,57 % errechnet werden. Es ergibt sich somit ein geringfügig abnehmender Trend mit knapp 2.000 Nierentransplantationen bei Empfänger:innen ≥ 16 Jahre in Deutschland. Als Hauptgrund für diesen Rückgang wird im DSO-Jahresbericht 2022 die fehlende Zustimmung von potenziellen Organspender:innen und deren Angehörigen ausgemacht, was vor allem auf das Fehlen eines gut zugänglichen Systems zur Festhaltung des Spendewillens zurückgeführt wird (15). Da nicht damit zu rechnen ist, dass sich die beschriebene Problematik innerhalb der nächsten Jahre bedeutend ändert, wird eher von einer gleichbleibenden Entwicklung der Zahl an Nierentransplantationen in Deutschland ausgegangen. Die errechneten Anzahlen an Nierentransplantationen an Patient:innen ≥ 16 Jahre in den kommenden Jahren können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Anzahl an Nierentransplantationen an Patienten ≥ 16 Jahre in Deutschland

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Anzahl an Nierentransplantationen (≥ 16 Jahre)	1.857	1.828	1.799	1.771	1.743	1.716	1.689
Anteil D+/R- (≥ 16 Jahre) (21,23 %)	394	388	382	376	370	364	359
D: Spender:in; R: Empfänger:in Quelle: (93)							

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 [®])	370 ^b	323 ^b
a: Quelle: (93) b: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind dem folgenden Text und Tabelle 3-9 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 werden Zahlen aus dem diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis-related Group, DRG)-System als Ausgangspunkt verwendet. Im Vergleich zu den zuvor berichteten Zahlen aus dem DSO-Jahresbericht besteht hier die Möglichkeit gezielt Daten zu erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) abzufragen. Außerdem werden Selbstzahler:innen und Patient:innen aus dem Ausland nicht erfasst. Insgesamt sind diese Daten somit besser zur Ableitung der Patient:innen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation geeignet. Der Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen eines CMV-seropositiven Spenderorgans wird wie zuvor aus den Beobachtungsstudien (Beobachtungszeitraum [insgesamt] 2002-2015) des Universitätsklinikums Münster, der Charité Berlin und des Universitätsklinikums Würzburg entnommen. Hieraus ergibt sich ein Durchschnittlicher Anteil von 21,23 % D+/R- (41, 96, 97).

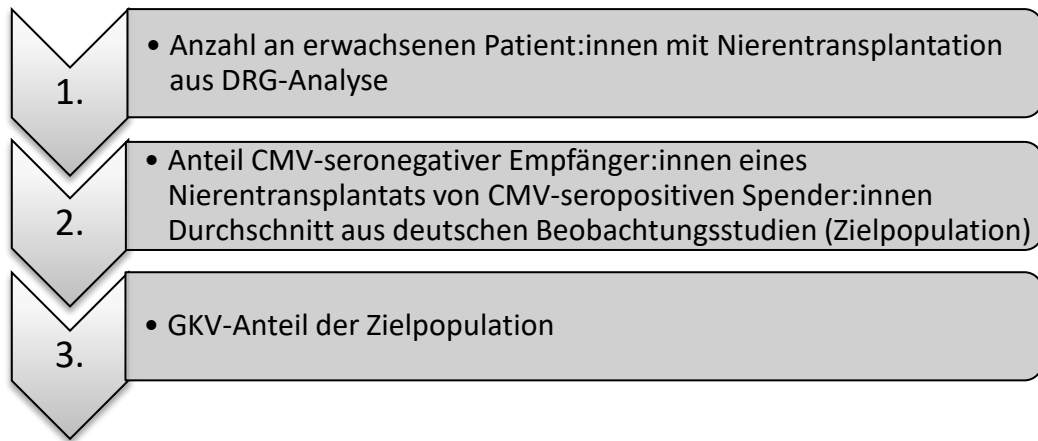


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation

CMV: Cytomegalievirus; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quellen: (41, 96, 97)

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

Die DRG-Fallzahldaten wurden auf Basis der Datenlieferung gemäß § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) mit Hilfe des deutschen diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis-related Group, G-DRG)-Browser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für die Jahre 2019 bis 2022 ermittelt. Zur Identifikation der Nierentransplantation wurde der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 2023 des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen. Die folgenden OPS-Codes der Kategorie 5-555 repräsentieren eine Nierentransplantation. Diese OPS-Codes wurden gemäß G-DRG-Browser bei DRG A17A und A17B angegeben.

Anhand des G-DRG-Browsers wurde für jede DRG die Anzahl der Fälle von erwachsenen Patient:innen bestimmt, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde.

Aus dieser Analyse des DRG-Systems durch MSD ergeben sich insgesamt 1.770 erwachsene Patient:innen, die im Jahr 2022 eine Nierentransplantation in Deutschland erhielten (93). Alle zukünftigen Patientenzahlen wurden auf dieser Grundlage mittels der zuvor aus dem DSO-Jahresbericht abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung (minus 1,57 %/Jahr) berechnet. Für das Jahr 2023 beträgt die Schätzung daher 1.742 erwachsene Empfänger:innen einer Nierentransplantation in Deutschland.

2. Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen eines Nierentransplantats von einem CMV-seropositiven Spender/einer CMV-positiven Spenderin (Durchschnitt aus deutschen Beobachtungsstudien)

Der Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen eines CMV-seropositiven Spenderorgans wird wie zuvor aus den Beobachtungsstudien (Beobachtungszeitraum [insgesamt] 2002-2015) des Universitätsklinikums Münster, der Charité Berlin und des Universitätsklinikums Würzburg entnommen. Hieraus ergibt sich ein durchschnittlicher Anteil von 21,23 % D+/R- (41, 96, 97).

3. GKV-Anteil der Zielpopulation

Die erhaltenen Zahlen müssen noch auf GKV-Patient:innen eingeschränkt werden. Hierzu wird der prozentuale Anteil der in der GKV-Versicherten mithilfe der „GKV-Kennzahlen und Faustformeln“, wie in Tabelle 3-8 dargestellt, berechnet (98).

Tabelle 3-8: 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 (30.06.2022)	73.630.000
Prozentualer Anteil aller GKV-Versicherten in Deutschland	87,28 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (98, 99)	

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 323 erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen in der GKV versichert sind.

Alle Zahlen zur Ableitung des Anteils der GKV-Patient:innen innerhalb der Zielpopulation für die Jahre 2019-2027 können Tabelle 3-9 entnommen werden.

Tabelle 3-9: Nierentransplantationen an Erwachsenen Patient:innen in Deutschland, zudem der Anteil der Hochrisikopopulation (D+/R-) sowie der Anteil der GKV-Versicherten

	An- teil [%]	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
1.) Anzahl an erwachsenen Patient:innen mit Nierentransplantation, Steigerung anhand der DSO-Zahlen berechnet^a	-1,57 /Jahr	1.926	1.708	1.769	1.770	1.742	1.715	1.688	1.661	1.635
2.) Anteil von 1.) an CMV-seronegativen Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen	21,23	409	363	376	376	370	364	358	353	347
3.) Anteil von 2.) an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation^b	87,28	357	316	328	328	323	318	313	308	303
a: Die zukünftigen Patientenzahlen wurden mittels der zuvor aus dem DSO-Jahresbericht abgeleiteten durchschnittlichen Veränderung berechnet (15, 90, 91).										

	An- teil [%]	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
b: Für die Berechnung der zukünftigen Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wurde der aktuellste vorliegende GKV-Anteil aus dem Jahr 2022 verwendet. CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; DSO: Deutsche Stiftung Organtransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in Quelle: (93)										

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patient:innen, 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®)	Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+]	Erheblich (Hinweis)	323
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R; Empfänger:in			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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-seronegative Empfänger [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven [D+] Spendern konnte zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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, aktuelle deutsche Leitlinien oder deutsche Fachinformationen als Quellen verwendet. Aussagen zur Anzahl an Nierentransplantationen in Deutschland wurden dem DSO-Jahresbericht 2021 und 2022 sowie den Grafiken zum Tätigkeitsbericht der DSO von 2021 und 2022 entnommen (15, 90, 91, 100). Die Hintergrundinformationen zu den zugrundeliegenden Diagnosen sowie der Altersverteilung und geschlechtsspezifischer Unterschiede wurden ebenfalls den Grafiken zum Tätigkeitsbericht der DSO von 2022 entnommen (15, 90). Angaben zu Daten des DRG-Systems wurden einer Analyse von MSD entnommen (93). Datenquelle für diese Analyse war der G-DRG-Browser 2022/2023 (Version 2023.3) vom 20.12.2022 des InEK, basierend auf der Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG. Zur Identifikation der Nierentransplantation wurde die OPS-Version 2023 BfArM herangezogen (101).

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. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. 2022. [Zugriff am: 09.06.2023]
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2002;73(12):1923-8.
23. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4).
24. 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.
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. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:93-106.
27. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017;101(8S Suppl 1):S1-s109.
28. Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens. MANUAL zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebenspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebenspende, 3. Auflage - Stand: 16.10.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://d-t-g-online.de/images/Tx-Manual/Version%202023/TX-Manual-Gesmatdokument%202023.pdf>. [Zugriff am: 06.11.2023]
29. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010;70(8):965-81.
30. Yabu JM, Vincenti F. Kidney transplantation: the ideal immunosuppression regimen. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(4):226-33.
31. Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2402-10.
32. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-20.

33. Groh A, Mei Y, Burger G, Hauser IA, Heller K, Konik M, et al. Adult Kidney Transplant Recipients at Risk of CMV Infection and Disease: An Observational Study. ESOT Congress; Athen 2023.
34. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degré M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000;70(8):1166-74.
35. Hellemans R, Abramowicz D. Cytomegalovirus after kidney transplantation in 2020: moving towards personalized prevention. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(5):810-6.
36. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, Park JM, Ojo AO. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):473-9.
37. Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd004759.
38. Türk TR, Witzke O, M. Z. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern - Deutsche Übersetzung. 2010. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11560-009-0369-6.pdf?pdf=button>. [Zugriff am: 22.05.2023]
39. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation*. 2014;98(9):1013-8.
40. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, Razonable RR. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):840-6.
41. Jehn U, Schütte-Nütgen K, Bautz J, Pavenstädt H, Suwelack B, Thölking G, et al. Cytomegalovirus Viremia after Living and Deceased Donation in Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(1).
42. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynckel A, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int*. 2000;13(6):413-9.
43. Freeman RB, Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2453-8.
44. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(2):84-91.
45. Fayek SA, Beshears E, Lieber R, Alvey N, Sauer A, Poirier J, et al. Extended Low-Dose Valganciclovir Is Effective Prophylaxis Against Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients With Near-Complete Eradication of Late-Onset Disease. *Transplant Proc*. 2016;48(6):2056-64.e1.
46. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018;102(5):876-82.
47. Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012;12(1):202-9.

48. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten, Stand: September 2022. [Zugriff am: 02.11.2023]
49. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Valcyte® Pulver, Stand: April. 2022. [Zugriff am: 02.11.2023]
50. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Februar. 2023. [Zugriff am: 02.11.2023]
51. Hurst FP, Belur P, Nee R, Agodoa LY, Patel P, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States Renal Data System. *Transplantation*. 2011;92(1):36-40.
52. Brar S, Berry R, Raval AD, Tang Y, Vincenti F, Skartsis N. Outcomes among CMV-mismatched and highly sensitized kidney transplant recipients who develop neutropenia. *Clin Transplant*. 2022;36(4):e14583.
53. Münch J, Avaniadi P, v. Hoerschelmann E, Naik M, Budde K, Halleck F, editors. Valganciclovir Prophylaxis In CMV High-risk Transplant Recipients: Implications For Neutropenia And Kidney Graft Survival. ESOT Congress; 2023; Athen.
54. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016031.
55. 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.
56. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-13.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.

65. Greiner M, Cusini A, Ruesch M, Schiesser M, Ledergerber B, Fehr T, Mueller NJ. A stringent preemptive protocol reduces cytomegalovirus disease in the first 6 months after kidney transplantation. *Infection*. 2012;40(6):669-75.
66. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012;93(1):61-8.
67. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2134-43.
68. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: September. 2022. [Zugriff am: 02.11.2023]
69. 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]
70. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(1):33-42.
71. Budde K, Kamar N, Crespo M, Small CB, Citterio F, Stauffer N, et al. Letermovir vs. Valganciclovir Prophylaxis and Risk of Cytomegalovirus DNAemia in a Randomized Phase 3 Trial. 2023.
72. Rissling O, Naik M, Brakemeier S, Schmidt D, Staeck O, Hohberger A, et al. High frequency of valganciclovir underdosing for cytomegalovirus prophylaxis after renal transplantation. *Clin Kidney J*. 2018;11(4):564-73.
73. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Vincenti F. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of observational studies. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(1):e14000.
74. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22(6):822-8.
75. Schneider J, Henningsen M, Pisarski P, Walz G, Jänigen B. Impact of G-CSF Therapy on Leukopenia and Acute Rejection Following Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2021;12(2):1-8.
76. Nguyen AB, Lourenço L, Chung BB, Imamura T, Rodgers D, Besser SA, et al. Increase in short-term risk of rejection in heart transplant patients receiving granulocyte colony-stimulating factor. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(11):1322-8.
77. Tague LK, Scozzi D, Wallendorf M, Gage BF, Krupnick AS, Kreisel D, et al. Lung transplant outcomes are influenced by severity of neutropenia and granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Am J Transplant*. 2020;20(1):250-61.
78. Ingold L, Halter J, Martinez M, Amico P, Wehmeier C, Hirt-Minkowski P, et al. Short- and long-term impact of neutropenia within the first year after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2021;34(10):1875-85.
79. Mavrakanas TA, Fournier MA, Clairoux S, Amiel JA, Tremblay ME, Vinh DC, et al. Neutropenia in kidney and liver transplant recipients: Risk factors and outcomes. *Clin Transplant*. 2017;31(10).

80. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letemovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):235-41.
81. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letemovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9.
82. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017:2433-44.
83. 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.
84. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020;135(19):1619-29.
85. 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.
86. Saullo JL, Baker AW, Snyder LD, Reynolds JM, Zaffiri L, Eichenberger EM, et al. Cytomegalovirus prevention in thoracic organ transplantation: A single-center evaluation of letermovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(4):508-15.
87. Jorgenson MR, Kleiboeker H, Garg N, Parajuli S, Mandelbrot DA, Odorico JS, et al. Letermovir conversion after valganciclovir treatment in cytomegalovirus high-risk abdominal solid organ transplant recipients may promote development of cytomegalovirus-specific cell mediated immunity. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(1):e13766.
88. Aryal S, Katugaha SB, Cochrane A, Brown AW, Nathan SD, Shlobin OA, et al. Single-center experience with use of letermovir for CMV prophylaxis or treatment in thoracic organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13166.
89. Golob S, Batra J, DeFilippis EM, Uriel M, Carey M, Gaine M, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14808.
90. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Regionale Grafiken zum Tätigkeitsbericht. 2022. [Zugriff am: 27.10.2023]
91. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Nierentransplantation 2021 - Grafiken zum Tätigkeitsbericht. 2021. [Zugriff am: 07.06.2023]
92. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Nierentransplantation 2020 - Grafiken zum Tätigkeitsbericht. 2020. [Zugriff am: 09.06.2023]
93. MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
94. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: November. 2023.
95. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2023.
96. Schachtner TS, M.; Reinke, P. CMV-Specific T Cell Monitoring Offers Superior Risk Stratification of CMV-Seronegative Kidney Transplant Recipients of a CMV-Seropositive Donor. *Transplantation*. 2017;101(10):e315-e25.

97. Lopau KG, A.; Wanner, C. Efficacy and safety of preemptive anti-CMV therapy with valganciclovir after kidney transplantation. Clin Transplant. 2007;21(1):80-5.
98. 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]
99. 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]
100. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. 2021. Verfügbar unter: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>. [Zugriff am: 22.05.2023]
101. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2023. 2022.

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 Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Ohne Ciclosporin-Gabe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mit begleitender Ciclosporin-Gabe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Die Anwendung soll 0-7 Tage nach Transplantation der Niere beginnen und bis Tag 200 erfolgen (1).	1 prophylaktische Maßnahme je Nierentransplantation	Gesamt: 194-201 Tage je prophylaktische Maßnahme
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.	Bei Erwachsenen 900 mg (zwei 450 mg Filmtabletten oder 18 ml einer 50 mg/ml Lösung) einmal täglich Die Anwendung soll 0-10 Tage nach der Transplantation der Niere beginnen und bis Tag 100 erfolgen. Eine Verlängerung der Gabe bis zum Tag 200 ist möglich (2, 3).	1 prophylaktische Maßnahme je Nierentransplantation	Gesamt: 191-201 Tage

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.

CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; mg: Milligramm; ml: Milliliter; R: Empfänger:in

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels – Letermovir

Gemäß Fachinformation wird Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (1). Die empfohlene Dosierung von Letermovir ist eine 480 mg-Filmtablette bzw. eine Infusionsgabe à 480 mg pro Tag. Zur Reduktion des Risikos einer Abstoßung des transplantierten Organs wird bei Patient:innen nach einer Nierentransplantation eine medikamentöse Immunsuppression durchgeführt, dabei kann Ciclosporin zum Einsatz kommen. In der Studie MK-8228-002 erhielten z. B. 2,4 % der Patient:innen eine Ciclosporin-Gabe (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 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) mit Schluckbeschwerden, dies ist aber vor allem nach einer allo-HSCT der Fall. Es ist daher zudem davon auszugehen, dass die Infusion nur für einen beschränkten Zeitraum angewendet wird. In der Studie MK-8228-002 erhielten z. B. nur 3 Patient:innen eine intravenöse Gabe für höchstens 3 Tage (4). 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 Nierentransplantation beginnen. Sie kann am selben Tag wie die Nierentransplantation (Tag 0) und spätestens 7 Tage nach der Transplantation gestartet werden. In der Studie MK-8228-002 erfolgte der Beginn der Prophylaxe durchschnittlich an Tag 4-5 nach der Nierentransplantation (4). Anschließend soll die Therapie bis zum Tag 200 nach der Transplantation der Niere fortgeführt werden. Mit dem bisher angewendeten Behandlungsmodus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 194-201 Tagen mit Letermovir.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA die Behandlung mit Valganciclovir vergeben. Gemäß Fachinformation ist Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender:in erhalten haben, zugelassen (2, 3). Valganciclovir kann als Lösung oder in Form von Tabletten oral eingenommen werden, wobei die empfohlene Dosierung für Erwachsene 900 mg täglich beträgt. Diese kann durch Einnahme von zwei Filmtabletten à 450 mg oder 18 ml einer 50 mg/ml-Lösung einmal am Tag erreicht werden.

Die Anwendung soll innerhalb der ersten 10 Tage nach der Transplantation begonnen und dann bis zum Tag 100 fortgeführt werden. Es kann eine verlängerte Gabe bis zum Tag 200 erfolgen. Im Falle der Nierentransplantation mit D+/R- -Konstellation wird die Durchführung der CMV-Prophylaxe bis zum Tag 200 nach der Transplantation empfohlen (5). In der Studie MK-8228-002 wurde die Prophylaxe mit Valganciclovir durchschnittlich 4-5 Tage nach Transplantation begonnen und wurde – wie Letermovir – bis zum Tag 200 verabreicht (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)^a
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Ohne Ciclosporin-Gabe: eine 480 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mit begleitender Ciclosporin-Gabe: eine 240 mg Tablette pro Tag bzw. 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Die Anwendung soll 0-7 Tage nach Transplantation der Niere beginnen und bis Tag 200 erfolgen (1).	194-201 Tage
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender	Bei Erwachsenen 900 mg (zwei 450 mg Filmtabletten oder 18 ml einer 50 mg/ml Lösung) einmal täglich Die Anwendung soll 0-10 Tage nach der Transplantation der Niere beginnen und bis Tag 100 erfolgen. Eine Verlängerung der	191-201 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
	erhalten haben	Gabe bis zum Tag 200 ist möglich (2, 3).	
<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><i>a: Falls nicht anders unter der Spalte "Behandlungsmodus" angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</i></p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; mg: Milligramm; ml: Milliliter; 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 7 nach einer Nierentransplantation die erste Gabe von Letermovir. In der Studie MK-8228-002 wurde die Prophylaxe im Durchschnitt 4-5 Tage nach der Nierentransplantation begonnen (4). Die Anwendung wird täglich bis Tag 200 nach Transplantation fortgesetzt, woraus sich eine jährliche Behandlungsdauer von 194–201 Tagen ergibt (1).

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

Gemäß Fachinformation wird die Behandlung mit der zVT Valganciclovir innerhalb der ersten 10 Tage nach der Transplantation begonnen und bis zum Tag 100 fortgeführt. Die Behandlung kann bis zum Tag 200 nach der Transplantation verlängert werden, was für die Zielpopulation der D+/R- -Empfänger:innen empfohlen wird (5). Es ergibt sich daher eine jährliche Behandlungsdauer von 191-201 Tagen (2, 3).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	194-201 Tage	Ohne Ciclosporin-Gabe	
			1 Filmtablette à 480 mg	194-201 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 480 mg täglich Gesamtverbrauch = 7-8 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 93.120 mg-96.480 mg
Letermovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	194-201 Tage	Mit Ciclosporin-Gabe	
			1 Filmtablette à 240 mg	194-201 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 240 mg täglich Gesamtverbrauch = 7-8 Packungen (je 28 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 46.560 mg-48.240 mg
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben	191-201 Tage	2 Filmtabletten à 450 mg oder 18 ml à 50 mg/ml Lösung	191-201 Behandlungstage x 2 Filmtabletten à 450 mg täglich Gesamtverbrauch = 7 Packungen (je 60 Stück) oder 201 Behandlungstage x 18 ml à 50 mg/ml täglich Gesamtverbrauch = 32-33 Packungen (110 ml Lösung pro Packung) Jahresdurchschnittsverbrauch: 171.900 mg-180.900 mg
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; mg: Milligramm; ml: Milliliter; R: Empfänger:in				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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-Gabe erfolgt, bzw. 240 mg pro Tag, wenn der Patient/die Patientin gleichzeitig eine Ciclosporin-Gabe erhält (1).

Im ambulanten Versorgungssektor erfolgt die Prophylaxe mit Letermovir in Form von Filmtabletten. Dabei wird für Patient:innen ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe eine Filmtablette à 480 mg täglich verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 194–201 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 194-201 Filmtabletten (sieben bis acht Packungen mit je 28 Stück) à 480 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beläuft sich auf 93.120 mg-96.480 mg pro Patient:in.

Für Patient:innen, die zusätzlich zu ihrer Letermovir-Prophylaxe eine Ciclosporin-Gabe erhalten, wird täglich eine Filmtablette à 240 mg verbraucht. Bei 194-201 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 194-201 Filmtabletten (sieben bis acht Packungen mit je 28 Stück) à 240 mg Letermovir. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 46.560 mg-48.240 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Valganciclovir und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr.

Gemäß Fachinformation wird für die Prophylaxe mit Valganciclovir nach einer Organtransplantation eine Dosierung von 900 mg pro Tag sowohl für die Einnahme als Lösung als auch als Filmtablette empfohlen (2, 3). Für die Behandlungsdauer von 191-201 Tagen ergibt sich somit eine Einnahme von entweder 382-402 Filmtabletten à 450 mg (sieben Packungen je 60 Stück) oder 3.438-3.618 ml der 50 mg/ml Lösung (33 Packungen je 110 ml). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 171.900 mg-180.900 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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 Filmtabletten 28 Stück Taxe-VK = 10.121,26€	9.134,00 € ^a (2,00 € ^b ; 985,26 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg Filmtabletten 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 1 Stück Taxe-VK = 382,06€	344,87 € ^a (2,00 € ^b ; 35,19 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück Taxe-VK = 196,70 €	177,11 € ^a (2,00 € ^b ; 17,59 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Valganciclovir	450 mg Filmtabletten 60 Stück Taxe-VK = 768,94 €	730,99 € ^a (2,00 € ^b ; 35,95 € ^c)
	100 ml 50 mg/ml Lösung 1 Stück Taxe-VK = 543,34 €	490,83 € ^a (2,00 € ^b ; 50,50 € ^c)
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; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für den ambulanten Versorgungsbereich

Die Angaben in Tabelle 3-14 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 Arzneispezialitäten

(IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 15. Oktober 2023 eingereicht wurden. 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 3-13) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-14) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

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

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient:in

	PREVYMIS® (Letermovir)	
	Filmtabletten (à 28 Stück) ^a	
Bezeichnung	Ohne Ciclosporin-Gabe 480 mg	Mit Ciclosporin-Gabe 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-Gabe = 480 mg/Tag	9.134,00 € * 7 Packungen bis 9.134,00 € * 8 Packungen = 63.938,00 €-73.072,00 €	
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive mit Ciclosporin-Gabe = 240 mg/Tag	4.594,82 € * 7 Packungen bis 4.594,82 € * 8 Packungen = 32.163,74 €-36.758,56 €	
a: Auf die Darstellung des Verbrauchs der Infusionslösung wird verzichtet, da diese Darreichungsform in der ambulanten Versorgung nicht relevant ist.		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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-Gabe pro Patient:in 480 mg pro Tag verabreicht (1). Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 194-201 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Filmtablette sieben bis acht Packungen mit jeweils 28 Filmtabletten à 480 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 63.938,00 €-73.072,00 € pro Patient:in.

Bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 194-201 Behandlungstagen werden sieben bis acht Packungen mit Filmtabletten (je 28 Stück) à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 32.163,74 €-36.758,56 € pro Patient:in pro Jahr.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Valganciclovir ist als Filmtablette (Mylan®) mit der Wirkstärke 450 mg je Tablette erhältlich (2). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Mylan® mit je 60 Filmtabletten à 450 mg beträgt 768,94 €. Valganciclovir ist auch als Lösung zum Einnehmen (Valcyte®) erhältlich (3). Für eine Packung Valcyte® mit je 110 ml einer 50 mg/ml Lösung beträgt der Apothekenverkaufspreis 543,34 €.

Tabelle 3-16: Kosten der Zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient:in

	Mylan® (Valganciclovir)	Valcyte® (Valganciclovir)
Bezeichnung	450 g Filmtabletten	50 mg/ml Lösung
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	768,94 €	543,34 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-2,00 €	-2,00 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	35,95 €	-50,50 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	Nicht zutreffend	-0,01 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	730,99 €	490,83 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive Für 450 mg Filmtabletten	730,99 € * 7 Packungen = 5.116,93 €	
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus	490,83 € * 32 Packungen bis 490,83 € *	

GKV-Perspektive Für 50 mg/ml Lösung	33 Packungen = 15.706,56 €-16.197,39 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis	

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für Mylan[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 730,99 € für die 450 mg (60 Stück)-Packung Filmtabletten. Für Valcyte[®] ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 490,83 € für 50 mg/ml (110 ml)-Lösung.

Gemäß Fachinformation von Valganciclovir (Mylan[®]) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme pro Patient:in zwei 450 mg Filmtabletten pro Tag verabreicht (2). Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 191-201 Tage mit Valganciclovir behandelt. Dabei werden von Valganciclovir als Filmtablette sieben Packungen mit jeweils 60 Filmtabletten à 450 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 5.116,93 € pro Patient:in.

Bei Gabe der 50 mg/ml-Lösung zum Einnehmen als prophylaktische Maßnahme nach einer Nierentransplantation werden gemäß Fachinformation 18 ml der Lösung pro Tag und Patient:in verabreicht (3). Bei 191-201 Behandlungstagen werden 32-33 Packungen der Lösung (je 110 ml) à 50 mg/ml Valganciclovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 15.706,56 €-16.197,39 € pro Patient:in pro Jahr.

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Filmtablette		
		Nicht zutreffend	n. a.	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.	Nicht zutreffend	n. a.	n. a.
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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-PCR beeinflusst.

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

Valganciclovir

Für Valganciclovir gibt es ebenfalls keine vorgeschriebene Arzneimittelüberwachung und auch die Anzahl der standardmäßig durchgeführten CMV-PCR wird nicht beeinflusst.

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Valganciclovir als Filmtabletten sowie als Lösung zum Einnehmen keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (2, 3).

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: Valganciclovir (Mylan®) – Tabletten	
Nicht zutreffend	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Valganciclovir (Valcyte®) – Lösung	
Nicht zutreffend	n. a.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar	

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

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

Für die Prophylaxe mit Valganciclovir als Filmtablette oder Lösung zum Einnehmen fallen gemäß den Fachinformationen ebenfalls keine zusätzlichen Therapiekosten an (2, 3).

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Nicht zutreffend	n. a.
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben	Nicht zutreffend	n. a.

CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; 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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	Filmtabletten			
		Ohne Ciclosporin-Gabe			
		63.938,00 € - 73.072,00 €	n. a.	n. a.	63.938,00 € - 73.072,00 €
		Mit Ciclosporin-Gabe			
		32.163,74 € - 36.758,56 €	n. a.	n. a.	32.163,74 € - 36.758,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Valganciclovir	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.	Mylan® Filmtabletten			
		5.116,93 €	n. a.	n. a.	5.116,93 €
		Valcyte® Lösung zum Einnehmen			
		15.706,56 € - 16.197,39 €	n. a.	n. a.	15.706,56 € - 16.197,39 €
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. a.: nicht anwendbar; R: Empfänger:in Quellen: (1-3, 6)					

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-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (1). Das Anwendungsgebiet umfasst damit iatrogen immunsupprimierte Patient:innen, die ein hohes Risiko für eine CMV-Infektion und -Erkrankung haben (siehe auch Tabelle 3-3). Für diese Patientenpopulation existieren nur wenige Arzneimittel, die zur Prophylaxe eingesetzt werden können. Aktuell zugelassen und empfohlen werden lediglich oral verabreichtes Valganciclovir oder die intravenöse Gabe von Ganciclovir (5). Alternativ ist zudem eine präemptive Therapie nach dem Nachweis viraler DNA möglich. Für die Hochrisikokonstellation (D+/R-) sollen allerdings bevorzugt prophylaktische statt präemptiver Maßnahmen nach einer Nierentransplantation ergriffen werden, da die Prophylaxe mit niedrigeren Raten an CMV-Resistenz in Zusammenhang gebracht werden konnte (5, 7). Ganciclovir und dessen Prodrug Valganciclovir sind myelotoxisch und verursachen starke Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie (2, 3, 8). In den Leitlinien wird bevorzugt die Gabe von Valganciclovir empfohlen, welches oral eingenommen werden kann (5). Zudem sind CMVIG zur Prophylaxe zugelassen, deren Wirksamkeit ist bisher allerdings nicht nachgewiesen worden, weshalb ihre Anwendung nicht empfohlen wird (5, 9).

Mit den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die eine Letermovir-Prophylaxe erhalten könnte, auf 323 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).

Therapieabbrüche

Bei Patient:innen mit einem negativen CMV-Serostatus, welche ein Nierentransplantat von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten, kann es zu einer CMV-Primärinfektion kommen. Durch die aktive CMV-Infektion oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter

Ereignisse kann es zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie MK-8228-002 lag die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, im Letermovir-Arm bei 4,1 % (verglichen mit 13,5 % im Vergleichsarm mit Valganciclovir) (10). Insgesamt war die Adhärenz bei Patient:innen im Letermovir-Arm deutlich höher verglichen mit dem Valganciclovir-Arm: So zeigten 62 % der Patient:innen, welche Letermovir zur CMV-Prophylaxe erhielten eine 100 %-ige Adhärenz, während es im Valganciclovir-Arm nur 32,7 % waren (11).

Patientenpräferenzen

Die prophylaktische Maßnahme bei CMV-seronegativen Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen erfolgt in Abhängigkeit von 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 der Patient:innen, 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 der Patient:innen 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.
- Behandlung mit anderen zur Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Letermovir-Prophylaxe beginnt gemäß Fachinformation innerhalb der ersten acht Tage (Tag 0–Tag 7) nach der Nierentransplantation. Für die Durchführung einer Nierentransplantation werden die Patient:innen kurz vor der Transplantation, meist am selben Tag, zur Vorbereitung im Krankenhaus stationär aufgenommen. 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 Nierentransplantation abrechenbaren DRG (A17A, A17B) reichen von 16,5 bis zu 24 Tagen (12). Darüber hinaus ist es aber auch möglich, dass einzelne Patient:innen sehr früh oder sehr spät entlassen werden und somit sehr viele bzw. sehr wenige Letermovir-Dosen im ambulanten Bereich erhalten.

Die für die Durchführung einer Nierentransplantation verwendeten DRG-Codes und deren Häufigkeit können der Analyse von MSD mittels des InEK Daten-Browsers entnommen werden (13). Da bisher keine Erfahrungen mit der Letermovir-Prophylaxe im Versorgungsalltag einer Nierentransplantation vorliegen, können nur Studiendaten einen Anhaltspunkt zur tatsächlichen Initiierung der Prophylaxe geben. Im Median wurde in der Studie MK-8228-002 die Prophylaxe mit Letermovir an Tag 5 begonnen (4).

Die Anwendung von Letermovir erfolgt als prophylaktische Maßnahme. Bei Patient:innen, bei denen aufgrund einer nachgewiesenen aktiven CMV-Infektion eine präemptive Therapie notwendig ist, wird die Letermovir-Prophylaxe möglicherweise vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 201 Tagen beendet, da derzeit die Behandlung einer aktiven CMV-Infektion oder Erkrankung mit Letermovir nicht angezeigt ist. Die Umstellung der Therapie erfolgt im Versorgungsalltag je nach Zustand der Patient:innen ambulant oder stationär.

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

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

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Letermovir für CMV-seronegativen Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen ist nur schwer vorherzusagen, da eine langjährig in der Leitlinie etablierte Prophylaxe zur Verfügung steht. Es ist davon auszugehen, dass Letermovir aufgrund des guten Sicherheitsprofils für bestimmte Patientengruppen eine relevante Therapieoption ist.

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 diente die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir (PREVYMIS®) (1) sowie die Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Valganciclovir (2, 3).

Die Kosten für Letermovir und Valganciclovir 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 beauftragten durchgeführten Analyse getroffen. Des Weiteren wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuelle deutsche 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) Filmtabletten. Stand: November. 2023.
2. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten, Stand: September 2022. [Zugriff am: 02.11.2023]
3. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Valcyte® Pulver, Stand: April. 2022. [Zugriff am: 02.11.2023]
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients- P002MK82282022.
5. 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]

6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2023.
7. Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant.* 2012;12(1):202-9.
8. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Februar. 2023. [Zugriff am: 02.11.2023]
9. 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.
10. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letemovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(1):33-42.
11. Vincenti FL, A.; Budde, K.; Humar, A.; Garcia-Diaz, J.; Carroll, R. P.; Florescu, D. F.; Murata, Y.; Strizki, J.; Teal, V.; Gilbert, C. L.; Haber, B.A.,. Viral Resistance and Neutropenia/Leukopenia with Letemovir (LET) vs. Valganciclovir (VGCV) as Cytomegalovirus (CMV) Prophylaxis in Adult Kidney Transplant Recipients (KTRs): A Phase 3 Randomized Study. *ASN Kidney Week 2022*; 03.11.2022; Orlando, FLm 2022.
12. 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]
13. MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.

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.

Nierentransplantation

Die Behandlung mit PREVYMIS sollte am Tag der Transplantation und nicht später als 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und über einen Zeitraum von 200 Tagen nach der Transplantation fortgeführt werden.

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 Letermovir 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)

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/-kochsalzärmer) 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/-kochsalzärmer) 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 Letemovir

- 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 Letermovir bei Schwangeren vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Stillzeit

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

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

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

Tabelle 3-23: 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.