

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-030	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CMV	Cytomegalievirus/-viren
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantat (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
n. b.	Nicht bezifferbar
PZN	Pharmazentralnummer
R	Recipient (Empfänger:in)
R+	Recipient- (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin)
R-	Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RWE	Real World Evidence
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Letermovir
Handelsname:	PREVYMIS®
ATC-Code:	J05AX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34848
Pharmazentralnummer (PZN)	13863501 (PREVYMIS® 240 mg Filmtabletten) 13863518 (PREVYMIS® 480 mg Filmtabletten) 13863530 (PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) 13863547 (PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) 19471564 (PREVYMIS® 20 mg Granulat im Beutel) 19471558 (PREVYMIS® 120 mg Granulat im Beutel)
ICD-10-GM-Code	Z94.8 Z94.0
Alpha-ID	I82470; I30696; I86956; I117706; I86957; I115762 I82462; I86714
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>PREVYMIS[®] wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat) angewendet.</p> <p>Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.</p>	25. April 2025	A
<p>PREVYMIS[®] wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].</p> <p>Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.</p>	25. April 2025	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“ CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; kg: Kilogramm; R: Empfänger:in</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
PREVYMIS® wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.	08.01.2018
PREVYMIS® wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].	15.11.2023
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R: Empfänger:in	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebogabe)
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	Ganciclovir oder Valganciclovir

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; R: Empfänger:in

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 20. März 2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2024-B-001).

Der G-BA stellt für die Zielpopulation von Letermovir im Anwendungsgebiet A, pädiatrische Cytomegalievirus (CMV)-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT), fest, dass es außer Letermovir derzeit kein antivirales Arzneimittel gibt, das zugleich zugelassen ist und von nationalen und internationalen Leitlinien zur Prophylaxe empfohlen wird. Der G-BA bestimmt daher im Anwendungsgebiet A beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe als zVT.

Der G-BA legt für die Zielpopulation von Letermovir im Anwendungsgebiet B, CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zVT fest.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat) (Anwendungsgebiet A)

Für die Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat), nachfolgend pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT genannt, wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher auch nach pädiatrischen nicht randomisierten kontrollierten Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Letermovir im zu bewertenden Anwendungsgebiet A zu identifizieren. Hierbei wurde die Zulassungsstudie MK-8228-030 identifiziert.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Erwachsenenstudie MK-8228-001 begründet. Gemäß Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erlaubt ein Evidenztransfer Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT nach § 35a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003) hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben.

Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels

In der Studie MK-8228-030 wird neben der Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen untersucht. Basierend auf der Studie MK-8228-030 wurde zur Zulassung bei der EMA ein umfassendes pharmakokinetisches Modell eingereicht. Insgesamt kann gezeigt werden, dass bei pädiatrischen Patient:innen eine dem Körpergewicht angepasste Dosis zu einer effektiven Prophylaxe mit Letermovir zur Vermeidung einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach einer allo-HSCT beiträgt. Es gibt keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist (siehe Modul 2).

2. Erkrankungsbild

Einer allo-HSCT liegen unabhängig vom Alter der Patient:innen grundsätzlich dieselben Erkrankungsbilder zugrunde. In dem Zusammenhang ist eine CMV-Reaktivierung bei diesen immunsupprimierten Patient:innen eine der Hauptkomplikationen. Dabei ist die zugrunde liegende Ursache der CMV-Erkrankung, die Reaktivierung der CMV-Infektion, in beiden Populationen identisch (siehe Modul 3 A; Abschnitt 3.2). Eine CMV-Erkrankung äußert sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen in einem sehr ähnlichen Krankheitsbild. Dabei ist eine CMV-Reaktivierung, als Folge einer iatrogenen Immunsuppression, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ein Risikofaktor, der die Gesamtmortalität erhöht. Darüber hinaus kann die Manifestation der CMV-Erkrankung in einem oder in mehreren Organen durch die CMV-Endorganerkrankung sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patient:innen zu einem sehr ernsten bis tödlichen Verlauf führen. Insgesamt ist das Erkrankungsbild bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen somit vergleichbar (siehe Modul 3 A).

3. Wirksamkeit und Sicherheit

Die Studie MK-8228-030 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte. Es liegen Ergebnisse von einem Auswertungszeitraum zu Woche 24 und einem Auswertungszeitraum zu Woche 48 nach Transplantation vor (Database Cutoff Date: 12. September 2023). Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-030

Studie: MK-8228-030*	Letermovir		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]
Mortalität			
Gesamtmortalität	63 ^b	6 (9,5)	[3,6; 19,6]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: MK-8228-030 ^a	Letermovir		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]
Morbidität			
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ^d	56 ^c	6 (10,7)	[4,0; 21,9]
Nebenwirkungen			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	63 ^b	38 (60,3)	[47,2; 72,4]
Schwere unerwünschte Ereignisse ^e	63 ^b	36 (57,1)	[44,0; 69,5]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	63 ^b	8 (12,7)	[5,6; 23,5]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
c: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
d: Die Daten für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion basieren auf den Auswertungszeitraum zu Woche 24 nach Transplantation
e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind vom Prüfarzt:Prüfärztin als schwer definiert
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

Mortalität*Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 48 nach Transplantation, dass 90,5 % der pädiatrischen Patient:innen am Leben sind. Im Vergleich zur Gesamtmortalität der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 48 Wochen nach Transplantation noch 81,2 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 76,5 % im Placebo-Arm am Leben waren. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Gesamtmortalität vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Morbidität*Klinisch bedeutsame CMV-Infektion*

Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei insgesamt 6 pädiatrischen Patient:innen (10,7 %) eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 24 Wochen nach Transplantation ein Anteil von 17,5 % von erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 41,8 % im Placebo-Arm eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen. In beiden Populationen ist unter der Prophylaxe mit Letermovir das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion bei unter 20 %. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Nebenwirkungen

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich, dass bei 60,3 % der pädiatrischen Patient:innen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 57,1 % der pädiatrischen Patient:innen ein schweres unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort bei 44,5 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 47,9 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 42,9 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 44,3 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schweres unerwünschtes Ereignis auftrat. Beim Auftreten eines Therapieabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse zeigt sich in der Studie MK-8228-030 bei insgesamt 8 pädiatrischen Patient:innen (12,7 %) ein Auftreten und in der Studie MK-8228-001 bei 19,6 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 51,6 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Nebenwirkungen vergleichbar. Das bei pädiatrischen Patient:innen in der Studie MK-8228-030 beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Letermovir überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Damit sind alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen erfüllt. Die Voraussetzungen für eine Übertragung des Zusatznutzens von Letermovir bei erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen sind somit gegeben. In der Gesamtschau ergibt sich folglich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (Anwendungsgebiet B)

Es wurde keine RCT identifiziert für CMV-seronegative pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-], nachfolgend CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], genannt. Ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, kann zur Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich zur zVT zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], nicht vorgelegt werden. Es liegen keine Daten für einen Vergleich von Letermovir bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], gegenüber der zVT vor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	ja
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; kg: Kilogramm; R: Empfänger:in

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

**Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)
(Anwendungsgebiet A)**

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 zeigen für die pädiatrische Population vergleichbare Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir. Diese sind zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Placebo-kontrollierten Studie MK-8228-001 gleichgerichtet. Außerdem ist der Wirkmechanismus bei Kindern und Jugendlichen, sowie Erwachsenen identisch und das Erkrankungsbild vergleichbar. Der Zusatznutzen von Letermovir wird bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit der Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie MK-8228-001 begründet. Des Weiteren zeigen Real World Evidence (RWE)-Daten von europäischen Studienzentren, dass Letermovir auch bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT das Risiko einer CMV-Reaktivierung deutlich reduziert und somit eine effektive Prophylaxe ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen darstellt. Insgesamt kann Letermovir damit einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit decken. Damit erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, ergibt sich in der Gesamtschau gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

**Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]
(Anwendungsgebiet B)**

Es liegen keine Daten für einen Vergleich von Letermovir bei CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], gegenüber der zVT vor. Es kann keine Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Letermovir gegenüber Ganciclovir oder Valganciclovir getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist **nicht belegt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A entspricht pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT, die ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben. Letermovir wird bei diesen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet B entspricht CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], die ein hohes Risiko für eine CMV-Primärinfektion und somit für eine CMV-Erkrankung haben. Letermovir wird bei diesen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung eingesetzt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Seit 2018 ist Letermovir in der EU zugelassen und ist die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT, die von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Die Zulassung von Letermovir bei Erwachsenen führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider.

**Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)
(Anwendungsgebiet A)**

Die Zulassung von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen zur CMV-Prophylaxe bei CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie MK-8228-030 und zum anderen auf dem Evidenztransfer der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation der Studie MK-8228-001 auf die pädiatrische Population.

Wie ausführlich anhand klinischer Daten und RWE-Daten belegt, reduziert Letermovir auch bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT das Risiko einer CMV-Reaktivierung deutlich, ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 zeigen für die pädiatrische Population vergleichbare Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Placebo-kontrollierten Studie MK-8228-001 gleichwertig sind. RWE-Daten zum seinerzeit Off-Label-Einsatz bei pädiatrischen Patient:innen stützen die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie.

Insgesamt kann Letermovir damit einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit decken.

**Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]
(Anwendungsgebiet B)**

Mit der Zulassung von Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Erkrankung für CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], kann die Therapielandschaft um eine sehr gut wirksame und sichere Prophylaxe ergänzt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	147-219
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	13
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; R: Empfänger:in		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	147-219
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-]	Zusatznutzen nicht belegt	13

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; R: Empfänger:in

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	Oral (Filmtabletten oder Granulat) ^b
		Ohne Ciclosporin-Gabe n. b. ^b -38.179,00 €
		Mit Ciclosporin-Gabe n. b. ^b -19.201,24 €
		i. v. (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)
		Ohne Ciclosporin-Gabe 13.480,91 €-36.335,76 €
		Mit Ciclosporin-Gabe 13.480,91 €-18.651,67 €
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	Oral (Filmtabletten oder Granulat) ^b
		Ohne Ciclosporin-Gabe 66.813,25 €-76.358,00 €
		Mit Ciclosporin-Gabe 33.602,17 €-38.402,48 €
		i. v. (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)
		Ohne Ciclosporin-Gabe 69.793,44 €-72.311,76 €
		Mit Ciclosporin-Gabe 35.825,98 €-37.118,67 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers befindet sich die Darreichungsform Granulat noch nicht im Handel. Da die Listung in der Lauer-Taxe für diese Darreichungsform noch nicht erfolgt ist, liegt aktuell noch kein Preis vor. Die minimalen Arzneimittelkosten in Anwendungsgebiet A sind noch nicht bezifferbar, da für eine minimale Dosierung die Darreichungsform Granulat herangezogen werden wird. In Anwendungsgebiet B sind die Kosten für das Granulat noch nicht bezifferbar.</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat)	Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	n. b.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern erhalten haben [D+/R-]	Valganciclovir	CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-]	Valgapan® Lösung zum Einnehmen ^b n. b. ^c -18.224,35 €
		Ganciclovir		Valganciclovir Glenmark Filmtabletten n. b. ^c -3.523,24 €
				Ganciclovir accord Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung n. b. ^c -11.871,55 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine patientenindividuelle Dosierung ermöglicht</p> <p>c: Eine Untergrenze kann aufgrund der gemäß Fachinformation patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen ≤ 16 Jahren nicht beziffert werden</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; kg: Kilogramm; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen sowie dem Risikomanagement-Plan.

Die Behandlung mit Letermovir sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allo-HSCT oder eine Nierentransplantation erhalten haben.

Letermovir ist als Tablette (240 mg und 480 mg), Granulat im Beutel (20 mg und 120 mg) und als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg).

Bei Patienten mit allo-HSCT kann mit der Anwendung von Letermovir am Tag der Transplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der HSCT. Eine Prophylaxe mit Letermovir sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach HSCT fortgeführt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte mit der Anwendung von Letermovir am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Letermovir Tabletten, Granulat im Beutel und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes. Bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn zwischen oraler und intravenöser Darreichungsform gewechselt wird. Hinweise zur Dosierung finden Sie in der Fachinformation für die Letermovir Filmtabletten, das Letermovir Granulat im Beutel oder das Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wenn möglich sollte eine intravenöse Anwendung von Letermovir bei Kindern und Jugendlichen nicht länger als 4 Wochen dauern.

Wenn Letermovir in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von Letermovir entsprechend der Fachinformationen angepasst werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Letermovir nicht empfohlen. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird Letermovir nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Letermovir empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease, ESRD) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

Bei HSCT-Patienten mit einem Gewicht unter 5 kg sowie von Patienten mit einer Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Auf Basis einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Extrapolation konnte keine Empfehlung zur Dosierung bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg gegeben werden.

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

Letermovir 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.

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 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. 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.

Zudem kann Letermovir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine detaillierte Auflistung der Dosierung und Art der Anwendung, der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von Letermovir mit anderen Medikamenten sind den Fachinformationen zu entnehmen (siehe Abschnitte 4.2-4.5 der Fachinformationen).