

Dokumentvorlage, Version 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*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)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 14.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	96
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen.....	19
Tabelle 3-2: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen pädiatrischen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe	19
Tabelle 3-3: CMV-Reaktivierungsrisiko bei pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in	20
Tabelle 3-4 Risikoprofil erwachsener und pädiatrischer Empfänger:innen einer allo-HSCT	21
Tabelle 3-5: Anzahl an pädiatrischen allo-HSCT in Deutschland aus der DRG-Analyse.....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Ergebnisse einer PRSZT-Sonderauswertung zur CMV-Seroprävalenz bei pädiatrischen allo-HSCT-Empfänger:innen in den Jahren 2012 bis 2022	36
Tabelle 3-8: Patientenzahlen für pädiatrische allo-HSCT und Anteil der CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] in Deutschland auf Grundlage der DRG-Analyse und der PRSZT-Sonderauswertung sowie des Anteils der GKV-Versicherten unter den Empfänger:innen	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-11: Empfohlene tägliche orale Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe).....	52
Tabelle 3-12: Empfohlene tägliche i. v. Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe).....	52
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die orale Applikation von Letermovir pro Patient:in	62
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die i. v. Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-21: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen (1)	92
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV	17
Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015).....	25
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Ableitung der pädiatrischen Zielpopulation	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom)
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMV	Cytomegalievirus/-viren
CMVIG	Cytomegalievirus-spezifische Immunglobuline
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
D-	Donor- (seronegativer Spender/seronegative Spenderin)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRG	Diagnosis-Related Group (diagnosebezogene Fallgruppen)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V.
ds	Doppelsträngig
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzym-gebundenes immunosorbent Verfahren)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
ESRD	End Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates (festgelegte Stichtage der Europäischen Union)

Abkürzung	Bedeutung
gB	Glykoprotein B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-Related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppen)
GfV	Gesellschaft für Virologie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantat (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
Ig	Immunglobulin
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
kb	Kilobasen
kg	Kilogramm
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MwSt.	Mehrwertsteuer

Abkürzung	Bedeutung
n. b.	Nicht berichtet/nicht bezifferbar
NCT	National Clinical Trial
NG-Sonde	nasogastrale Sonde
nm	Nanometer
OAT	Ornithin Aminotransferase
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide (Organo-Anion-Transporter)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PACMP	Post Approval Change Management Protocol
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PEG-Sonde	perkutane Magensonde
PES	Polyethersulfon
PET	Präemptive Therapie
P-gp	P-Glykoprotein
pp	Phosphoprotein
PRSZT	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie
PSUR	Periodic Safety Update Report
R	Recipient (Empfänger:in)
R+	Recipient+ (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin)
R-	Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SAL	Sterility Assurance Level
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (Therapeutisches Monitoring)
UGT	Uridin Diphosphat Glucuronyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
VTK	Viraler Terminase-Komplex
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Letermovir (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 (1-3), nachfolgend pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen HSCT (allo-HSCT) genannt.

Die Zulassung für das hier vorliegende Anwendungsgebiet erfolgte am 25. April 2025 (Dossierkodierung A) gemeinsam mit der Zulassung von Letermovir zur 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-] (Dossierkodierung B).

Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen (Recipient, R) [R+] einer HSCT (2023-12-15-D-1003) werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die pädiatrischen Patient:innen betrachtet.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten operationalisiert durch Placebo“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation.

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 20. März 2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2024-B-001) (4).

Der G-BA stellt fest, dass sofern eine Prophylaxe in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, ist diese mit dem hier vorliegenden Wirkstoff Letermovir empfohlen. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz legt der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet A „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patient:in im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe, als zVT fest.

Die Bestimmung der zVT erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) durch den G-BA (4):

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

Zugelassen zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen sind die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patientinnen und Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs)), Valganciclovir (bei CMV-negativen Patientinnen und Patienten, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern). Valaciclovir ist für Jugendliche nach Organtransplantation zugelassen. Darüber hinaus ist im Therapiegebiet der Behandlung der Cytomegalie-Infektion bei Kindern und Jugendlichen der Wirkstoff Foscarnet 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.*

Es liegen keine Beschlüsse zur Prophylaxe von CMV-Erkrankung/-Reaktivierung bei Kindern oder Jugendlichen vor. Es 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 2. August 2018 vor. Darüber hinaus liegt ein Beschluss zum Wirkstoff Maribavir zur Behandlung der therapierefraktären CMV-Infektion bei Erwachsenen vom 1. 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. 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“ identifiziert. Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

Im Rahmen der Leitlinien wird eine Prophylaxe nach allo-HSCT nicht grundsätzlich, sondern nur bei Hochrisikopatienten (u. a. aktive CMV-Infektion vor allo-HSCT, R+ oder D+ Patienten nach in vivo T-Zell-Depletion) empfohlen. Sofern eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, wird das vorliegend beratene Letermovir empfohlen (wobei es sich im pädiatrischen Bereich um eine Off-Label-Behandlung handeln würde). Darüber hinaus kann eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder Valganciclovir erfolgen, welche allerdings durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie belastet ist, die v. a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Die klinischen Fachgesellschaften bestätigen, dass der Therapiestandard die präemptive Therapie ist.

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

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

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. 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 3.1.1 und 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 (20. März 2024), den Zulassungsunterlagen von Letermovir sowie auf öffentlich zugänglichen Dokumenten.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-001: Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. 2024.

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.

Die Nutzenbewertung von Letermovir zur CMV-Prophylaxe erfolgt für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT anhand eines Evidenztransfers, der es gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 der Europäischen Union (EU) über Kinderarzneimittel 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) (1) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen zu übertragen. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (2). Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit der CMV-Erkrankung zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen vorausgesetzt, welche im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

Das Humane Cytomegalievirus (CMV)

Das humane CMV (HCMV) oder auch humanes Herpesvirus Typ-5 ist ein doppelsträngiges (ds) Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Virus aus der Familie der Herpesviridae und ist der Gruppe der Beta-Herpesviren zuzuordnen (3, 4). 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 (4-7). Jedes CMV-Partikel besteht aus einer von der Wirtszellmembran abgeleiteten Virushülle, die mindestens acht virale Glykoproteine enthält. Diese Virushülle umschließt eine als Tegument bekannte Proteinschicht und das ikosaedrische Viruskapsid, welches das lineare doppelsträngige DNA-Genom enthält (Abbildung 1).

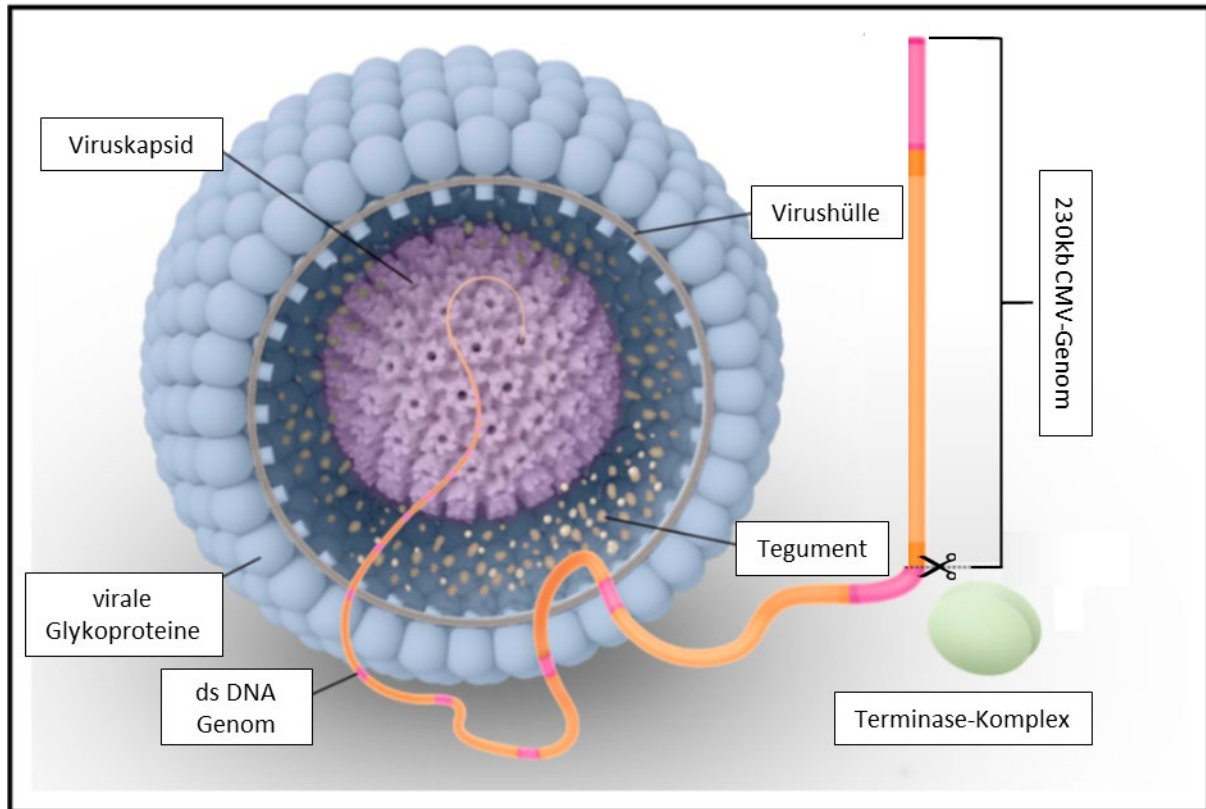


Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV

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

CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; ds: doppelsträngig; kb: Kilobasen

Quelle: Modifiziert nach (8)

Es gibt nur einen CMV-Serotyp, allerdings liegen verschiedene Virusisolate (sog. Virusstämme) vor, die sich genotypisch unterscheiden und gegen die unterschiedliche Antikörper gebildet werden. Die klinische Bedeutung unterschiedlicher CMV-Stämme für z. B. die Pathogenität ist bisher noch nicht geklärt. Häufig sind Patient:innen allerdings mit verschiedenen CMV-Genotypen infiziert (4, 9). Die Pathogenese und Manifestation der CMV-Erkrankung ist bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ähnlich (10).

Die CMV-Infektion und die CMV-Erkrankung

CMV wird meistens früh im Leben erworben, in der Zeit der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter (11). Die Infektion 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 (4). 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 (4).

Bei Herpesviren wird zwischen einer aktiven (lytischen) und latenten Infektion unterschieden, welche lebenslang bestehen bleibt (4, 12). Eine aktive (lytische) Infektion zeichnet sich durch nachweisbare virale DNA bzw. Proteine in Blut oder Gewebe aus. Während der latenten Infektion sind weder virale DNA noch virale Proteine nachweisbar.

CMV-Primärinfektion

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 (6). Nach der primären CMV-Infektion 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 ansteckend.

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

CMV persistiert in Zellen des hämatopoetischen Systems (v. a. Monozyten, Granulozyten, Makrophagen, dendritischen 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 (3, 5, 6, 13-15). Es wird prinzipiell zwischen einer CMV-Reaktivierung – also dem Übergang einer latenten CMV-Infektion in eine aktive CMV-Infektion – und der eigentlichen 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 allo-HSCT 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 (3, 5). Eine CMV-Reaktivierung ist bei Kindern und Erwachsenen bis heute ein Risikofaktor, der die Gesamtmortalität erhöht (16-20).

Die Bezeichnung CMV-Erkrankung bezieht sich bei Patient:innen mit HSCT auf die beschriebene gewebeinvasive CMV-Endorganerkrankung (21). Die Manifestation der CMV-Erkrankung und die jeweils betroffenen Organe unterscheiden sich nach Art der Patientenpopulation, wie in Tabelle 3-1 beschrieben.

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

Patientenpopulation	Klinische Symptome
Gesunde erwachsene und pädiatrische 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
Erwachsene und pädiatrische Empfänger:innen einer allo-HSCT	Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, in seltenen Fällen Retinitis, Encephalitis, Hepatitis
Erwachsene und pädiatrische Empfänger:innen von soliden Organtransplantaten	Fiebrige Erkrankung mit Leukopenie und generellem Unwohlsein (CMV-Syndrom), Lungenentzündung, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Hepatitis, Retinitis, andere gewebeinvasive Erkrankungen (Nephritis, Zystitis, Myokarditis, Pankreatitis), transplantierte Organe sind oft besonders betroffen
Erwachsene und pädiatrische HIV/AIDS-Patient:innen	Retinitis, Enterokolitis, Ösophagitis oder Gastritis, Lungenentzündung, Hepatitis
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; AIDS: Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom; CMV: Cytomegalievirus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus Quelle: Modifiziert nach (3, 11)	

CMV-Erkrankung bei Empfänger:innen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

CMV gilt als „Sensor“ für pathologische Veränderungen im Immunsystem des Wirts und wird bei kleinsten Verschiebungen aus der Latenz reaktiviert, weshalb vornehmlich immunsupprimierte Patient:innen von einer CMV-Reaktivierung und CMV-Erkrankung betroffen sind (5). Das CMV-Reaktivierungsrisiko liegt ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe bei pädiatrischen Patient:innen nach einer allo-HSCT zwischen 36 und 80 % (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen pädiatrischen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe

Patientenpopulation	CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko
allo-HSCT	36-80 % Reaktivierungsrisiko
Solide Organtransplantation	30-75 % Infektionsrisiko 67 % Infektionsrisiko (Nierentransplantation)
AIDS	15-23 % Reaktivierungsrisiko
Patient:innen in Intensivpflege	15-20 % Reaktivierungsrisiko
AIDS: Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom; allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus Quellen: (22-28)	

Risikofaktoren für eine CMV-Erkrankung

Die CMV-Reaktivierung ist nach wie vor eine der Hauptkomplikationen nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (29, 30). Daher werden Empfänger:innen und Spender:innen (Donor, D) vor einer Transplantation auf ihre CMV-Serologie getestet (29). Das CMV-Reaktivierungsrisiko unterscheidet sich in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus des Spenders/der Spenderin und des Empfängers/der Empfängerin; bei seropositiven Empfänger:innen (R+) ist das Risiko einer Reaktivierung im allgemeinen hoch (31, 32). In Tabelle 3-3 ist das CMV-Reaktivierungsrisiko bei pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT im Detail dargestellt.

Tabelle 3-3: CMV-Reaktivierungsrisiko bei pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in

CMV-Serostatus von Spender:in (D) und Empfänger:in (R)	CMV-Reaktivierungsrisiko
D-/R-	0 %
D+/R-	0 %
D-/R+	31 %
D+/R+	45 %
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quelle: (32)	

Das höchste Risiko einer CMV-Infektion bzw. Reaktivierung besteht bei CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT, die zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, wie beispielsweise eine akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4 Risikoprofil erwachsener und pädiatrischer Empfänger:innen einer allo-HSCT

Risikoeinstufung	Patientenpopulation
1.) Patient:innen mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung	CMV-seropositive erwachsene und pädiatrische Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT
2.) Patient:innen mit sehr hohem Risiko für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung	Erwachsene und pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT und zusätzlich mindestens mit einem der folgenden Risikofaktoren: • Humanes Leukozytenantigen (HLA), das in Verbindung mit dem Spender/der Spenderin (Bruder bzw. Schwester) gebracht wird, mit wenigstens einer Nicht-Übereinstimmung auf einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR • Nichtverwandte Spender:innen mit wenigstens einer Nicht-Übereinstimmung auf einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1 • Haploide Spender:innen • Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle • Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats • GvHD-Grad ≥ 2, welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosierung eines anderen Kortikosteroids)
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; HLA: Humanes Leukozytenantigen; mg: Milligramm; kg: Kilogramm Quellen: (28, 29, 33)	

Die akute GvHD ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allo-HSCT auftritt, wenn T-Zellen der Spender:innen Gewebe der Empfänger:innen als fremd erkennen und schädigen (34). Dabei kommt es insbesondere zur Schädigung von Darm, Haut und Leber. Bei 30-60 % der allo-HSCT-Patient:innen kommt es zu einer solchen GvHD, die zu 15-30 % der Todesfälle beiträgt. Die in Deutschland am häufigsten genutzte Standardprophylaxe gegen eine GvHD ist der Einsatz eines Calcineurin-Inhibitors wie Ciclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil, wobei die beste Evidenz für die GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin und Methotrexat vorliegt (34).

Direkte und indirekte Folgen einer CMV-Infektion

Bei erwachsenen sowie pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT zählt eine CMV-Erkrankung zu den größten Risiken für schwerwiegende Komplikationen nach der Transplantation und ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden (16-19, 32, 35). Die klinischen Manifestationen einer CMV-Infektion sind bei Erwachsenen und Kindern ähnlich (10, 27, 36).

Allogene Stimulation und die Verwendung von Immunsuppressiva, wie beispielsweise Ciclosporin, zur Behandlung oder Vorbeugung der GvHD nach HSCT, erhöhen das Risiko einer CMV-Erkrankung (11). Bei allo-HSCT-Patient:innen gilt die Entwicklung einer CMV-

Pneumonie als die schwerwiegendste Manifestation der CMV-Erkrankung, mit einer Mortalitätsrate von über 50 % (27). Die häufigste Komplikation nach allo-HSCT ist jedoch eine durch die CMV-Infektion bedingte Gastroenteritis. In 70-80 % aller CMV-Erkrankungen nach allo-HSCT wird eine gastrointestinale Erkrankung festgestellt (37). Interessanterweise geht eine Beteiligung des Magen-Darm-Trakts nicht unbedingt aus dem CMV-Spiegel im Blut hervor, nur 50 % der HSCT-Patient:innen mit gastrointestinaler Beteiligung hätten so eine nachweisbare virale Replikation (11). Das häufige Auftreten ist auf die schwierigere CMV-Diagnostik zurückzuführen. Mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)-Diagnostik (siehe auch CMV-Diagnostik) kann zwar auf einfache und zuverlässige Weise die CMV-Viruslast im Blut ermittelt werden, diese entspricht aber nicht unbedingt der CMV-Viruslast der gastrointestinalen Mukosa (37). Um die Viruslast der gastrointestinalen Mukosa zu bestimmen, ist die Entnahme von Probenmaterial notwendig (11). Da es sich hier um einen invasiven Eingriff handelt, kann dieser nicht routinemäßig durchgeführt werden.

Bei der Manifestation der CMV-Erkrankung in anderen Organen ist dagegen der CMV-DNA Nachweis verlässlicher, die Einleitung einer präemptiven Therapie erfolgt somit frühzeitig und verhindert deswegen eine CMV-Erkrankung mit klinischer Symptomatik (11, 27, 37). In seltenen Fällen kann nach einer allo-HSCT auch eine CMV-bedingte Retinitis, Hepatitis oder Enzephalitis beobachtet werden. Aufgrund des Vorhandenseins einer antiviralen Prophylaxe sowie einer präemptiven Therapie ist die Entstehung der sogenannten frühen CMV-Erkrankung (Manifestation innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation) heute wesentlich seltener als früher. Die Rate fiel von ca. 25-30 % in den achtziger Jahren auf ca. 5 % in den 2010er Jahren (5, 37). Trotz der verbesserten Therapiesituation tritt ohne CMV-Prophylaxe noch immer bei ca. 36-80 % der pädiatrischen Patient:innen nach einer allo-HSCT eine CMV-Reaktivierung auf (25, 27).

Eine CMV-Reaktivierung kann auch zu sogenannten indirekten Effekten der CMV-Infektion führen. Diese indirekten Effekte verursachen bedeutende Komplikationen nach einer allo-HSCT. Hierzu zählen akute und chronische GvHD, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund von bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen, eine erhöhte, transplantationsbedingte Mortalität und ein insgesamt niedrigeres Gesamtüberleben (37). Der direkte kausale Zusammenhang zwischen niedrigerem Gesamtüberleben und der Höhe der CMV-Viruslast konnte von Green et al. nachgewiesen werden (18). In dieser großen Registerstudie mit fast 1.000 erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen nach allo-HSCT konnte gezeigt werden, dass eine CMV-Virämie mit einer erhöhten Sterblichkeit nach der Transplantation assoziiert ist und zwar unabhängig vom Einsatz einer präemptiven Therapie. Somit ist generell eine CMV-Reaktivierung bei allo-HSCT-Empfänger:innen als schwerwiegende Komplikation anzusehen. Dabei kann eine präemptive Therapie zwar das Risiko für eine CMV-Erkrankung reduzieren, aber keinen Einfluss auf die durch die Virämie bedingte erhöhte Sterblichkeit nehmen.

CMV-Behandlung

Bis zur Zulassung von Letermovir war bei allo-HSCT-Patient:innen bei einer CMV-Infektion eine präemptive Behandlung der Therapiestandard (38-41). Die Zulassung von Letermovir

führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (40, 42-44).

Bei der präemptiven Strategie wird die CMV-Behandlung erst bei nachgewiesener Virusreplikation eingesetzt (44). Es gibt keinen eindeutig und verbindlich bestimmten Grenzwert für die Menge an viraler DNA, bei welcher die präemptive Therapie initiiert werden soll (37, 45). Eine engmaschige Überwachung der CMV-DNA im Blut ist daher die Grundvoraussetzung für die präemptive Therapie (44, 46, 47). Eine strikte und engmaschige Überwachung der CMV-Replikation wird bis mindestens Tag 100 nach allo-HSCT empfohlen (44). Die Neubildung des Immunsystems verläuft in mehreren Phasen. Nach etwa 100 Tagen ist mit der Bildung von T-Zellen, und somit mit einem robusteren Immunsystem, zu rechnen (48). Heutzutage sind jedoch späte Manifestationen der CMV-Erkrankung (nach über 100 Tagen nach Transplantation) ebenfalls von großer Bedeutung. Dies betrifft vornehmlich Patient:innen, welche schon zuvor eine CMV-Reaktivierung mit hoher Viruslast hatten, sowie Patient:innen, die keine oder nur eine sehr geringe CMV-spezifische T-Zell-Immunität entwickelt haben bzw. die unter einer GvHD leiden. Diese Patient:innen besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko eine späte Manifestation der CMV-Erkrankung zu entwickeln (49). Daher ist eine Überwachung der CMV-Replikation für mehr als 100 Tage nach Stammzelltransplantation sinnvoll (35). Eine engmaschige Überwachung stellt zuweilen jedoch eine sehr große organisatorische und logistische Hürde dar – 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 der prophylaktischen Strategie wird bereits mit Beginn der Transplantation mit der Therapie begonnen (44). Die Prophylaxe ist in der Anwendung häufig einfacher als die präemptive Therapie durchzuführen, da begleitendes Labormonitoring nicht empfohlen wird (44). Eine detaillierte Beschreibung der prophylaktischen und präemptiven Therapien kann Abschnitt 3.2.2 entnommen werden.

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 Enzym-gebundene immunosorbent Verfahren [Enzyme-linked Immunosorbent Assays, ELISA]). 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 (4, 11). 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 (44).

Eine aktive virale Infektion kann mittels PCR (quantitative oder qualitative Bestimmung viraler DNA) oder mittels pp65-Test (qualitative Bestimmung des CMV-Phosphoproteins [pp]65) nachgewiesen werden. In der Routinediagnostik spielt der pp65-Antigennachweis heute allerdings keine Rolle mehr. Die PCR hat sich zum Standardverfahren zum Nachweis von CMV-DNA entwickelt und dient als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer präemptiven Therapie mit Virostatika. Ein Schwachpunkt dieser Methode ist, dass es bisher keine einheitlich definierten Standards bzw. Schwellenwerte gibt, nach denen eine Entscheidung für eine präemptive Therapie getroffen wird. Meist wird nach den vom jeweiligen Zentrum definierten Werten entschieden (37, 45). 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 (44). 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 (47).

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 (50). 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) (51).

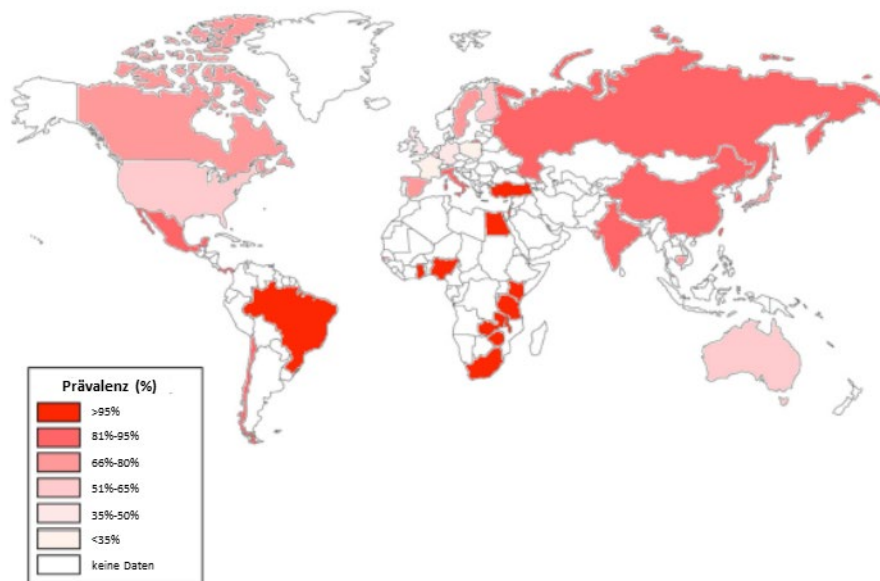


Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015)

CMV: Cytomegalievirus

Quelle: Modifiziert nach (52)

Ein stetiger Anstieg der CMV-Seroprävalenz mit dem Alter ist weltweit zu beobachten. Außerdem ergibt sich ein Unterschied in der CMV-Seroprävalenz aufgrund des sozio-ökonomischen Status, wobei ärmere Bevölkerungsschichten generell eine höhere CMV-Seroprävalenz aufweisen. Zudem sind Nicht-Weiße bis zu 30 % stärker von einer CMV-Infektion betroffen als Weiße (51). 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.

Eine Sonderauswertung des pädiatrischen Registers für Stammzelltransplantation (PRSZT) in Deutschland ergab für die Jahre 2012 bis 2022 eine Spanne von 44,57 % und 66,16 % für die durchschnittliche CMV Seroprävalenz pädiatrischer Patient:innen ≤ 17 Jahre (siehe Tabelle 3-7).

CMV-Erkrankung bei pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen ist vergleichbar

Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran (2). Auch die Nutzenbewertung von Letermovir zur CMV-Prophylaxe für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT erfolgt anhand eines Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (1) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen zu übertragen (siehe

auch Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen vorausgesetzt. Wie beschrieben, unterscheidet sich die CMV-Erkrankung bei erwachsenen und pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im Wesentlichen nicht. Dies wurde in den vorangegangenen Abschnitten ausführlich dargestellt und die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen somit belegt.

Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung 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 gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieoptionen

Die latente CMV-Infektion ist in Deutschland und weltweit sehr weit verbreitet. CMV-seropositive Patient:innen scheiden immer wieder CMV-Partikel aus und sorgen so, zumeist unbewusst, für eine weitere Verbreitung des Virus. Zurzeit ist kein zugelassener Impfstoff gegen die CMV-Infektion in Deutschland verfügbar (44). 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 Patient:innen begonnen, bei denen Virus und Erkrankung nicht nachweisbar sind. Als pre-emptive treatment wird die Behandlung mit antiviralen Substanzen bei Patient:innen definiert, bei denen eine HCMV-Virämie, nicht jedoch eine manifeste Erkrankung diagnostiziert wurde“ (12).

Nachfolgend werden diese Behandlungsoptionen näher erläutert. Aktuell existiert für pädiatrische Patient:innen keine gesonderte Leitlinie und die Empfehlungen gelten gleichermaßen für erwachsene und pädiatrische Patient:innen.

Die präemptive Therapie

Die Therapieempfehlungen für eine Vermeidung einer CMV-Erkrankung CMV-seropositiver Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT befinden sich derzeit im Umbruch. Lange galt eine präemptive Therapie bei immunsupprimierten bzw. immungeschwächten erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen, zu denen auch die allo-HSCT-Patient:innen gehören, als Therapiestandard (38-41). Nach der Zulassung von Letermovir im Jahr 2018 als Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT kam es zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (40, 42-44). Das einzige Arzneimittel, dessen Zulassung die präemptive Therapie nach allo-HSCT abdeckt, ist Ganciclovir. Allerdings weist Ganciclovir erhebliche Nebenwirkungen, u. a. eine starke Myelotoxizität, auf (53). Besonders diese Myelotoxizität ist bei allo-HSCT-Empfänger:innen problematisch, da hierdurch das Anwachsen der transplantierten Stammzellen und somit der Aufbau eines funktionierenden Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation verlangsamt wird (37, 54).

Die präemptive Therapie wird nach dem Überschreiten eines Schwellenwerts an viraler DNA im Blut initiiert. Daher ist deren engmaschige Überwachung (in der Regel einmal wöchentlich) unerlässlich. Eine begonnene präemptive Therapie wird für mindestens 14 Tage, oder bis keine CMV-DNA mehr nachweisbar ist, fortgeführt. Die Dauer der Therapie richtet sich dabei nach dem Risiko der Patient:innen für eine CMV-Erkrankung und sollte sich zudem nach den Empfehlungen lokaler Behandlungsleitlinien richten (44, 53). Eine länger andauernde Behandlung einer CMV-Reaktivierung mit z. B. Ganciclovir birgt das Risiko für eine Arzneimittelresistenz und dem damit einhergehenden Fortschreiten der Erkrankung. Ein Wechsel des Wirkstoffs ist in solchen Fällen unumgänglich (8).

Aufgrund der präemptiven Therapie liegt die Inzidenz für die CMV-Erkrankung heute bei 5-10 %, die Sterblichkeit aufgrund einer CMV-Erkrankung bei unter 2 %. Dennoch stellt der CMV-Serostatus der Empfänger:innen einer allo-HSCT ein bedeutendes Risiko für Komplikationen nach einer allo-HSCT dar, da ein direkter Zusammenhang zwischen CMV-Reaktivierung und daraus resultierender CMV-Viruslast und einer erhöhten Gesamtmortalität nachgewiesen werden konnte. Die Daten einer großen Registerstudie belegen, dass sich eine CMV-Reaktivierung, welche von der präemptiven Therapie nicht verhindert werden kann, negativ auf das Gesamtüberleben von erwachsenen und pädiatrischen allo-HSCT-Empfänger:innen auswirkt (18). Eine wirksame und sichere Prophylaxe kann die negativen Effekte der latenten CMV-Infektion und Reaktivierung reduzieren und die Prognose für CMV-seropositive allo-HSCT-Empfänger:innen deutlich verbessern.

Die CMV-Prophylaxe

Eine Prophylaxe ohne nachgewiesene, aktive CMV-Infektion wurde in den Leitlinien diverser europäischer Länder, einschließlich Deutschland, Frankreich und Großbritannien vor 2018

nicht als Behandlungsstandard empfohlen. Dies beruhte auf der schlechten Verträglichkeit aller bis dahin verfügbaren Therapieoptionen und der zugleich mangelnden Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber der präemptiven Therapie. Trotzdem sind einige Wirkstoffe in Deutschland zur CMV-Prophylaxe zugelassen, die bis auf Ganciclovir und CMV-spezifische Ig jedoch nicht bei HSCT indiziert sind (38-40, 55). Erst seit 2018 steht mit Letermovir erwachsenen Patient:innen eine gut verträgliche und wirksame Therapieoption zur Verfügung, die für die Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT angewendet werden kann (56). Dies führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (40, 42, 44). Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. So wird von der aktuellen S2k-Leitlinie der GfV und DVV für CMV-positive erwachsene Empfänger:innen einer allo-HSCT primär die Prophylaxe mit Letermovir empfohlen (44). Von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) wird eine Letermovir-Prophylaxe für erwachsene Patient:innen mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Auch für pädiatrische Patient:innen empfiehlt die ECIL bereits eine Prophylaxe mit Letermovir (Evidenzstufe BIIa provisional) (43). In zahlreichen Ländern wurde Letermovir auch bei Kindern und Jugendlichen vor der Zulassung für pädiatrische Patient:innen Off-Label eingesetzt, was den ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Therapien in dieser Population verdeutlicht (57-64).

Die Prophylaxe ist in der Anwendung häufig einfacher als die präemptive Therapie durchzuführen. Im Gegensatz zur präemptiven Therapie ist keine engmaschige Überwachung der CMV-DNA im Blut erforderlich. Ein begleitendes Labormonitoring wird nicht empfohlen und die Durchführung insgesamt als einfach gewertet. Zudem werden opportunistische Infektionen und indirekte CMV-Effekte vermutlich reduziert (44). Allerdings treten durch die prophylaktische Behandlung häufiger toxische Effekte auf (44). Für Ganciclovir konnte in mehreren Studien in den 1990er Jahren gezeigt werden, dass eine Prophylaxe mit Ganciclovir bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen eine CMV-Infektion und CMV-Erkrankung wirksam unterbindet. Insgesamt bietet eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir jedoch keine Vorteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben, da sie gegenüber der präemptiven Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht und insbesondere schwerwiegende Neutropenien induziert (65-67). Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde die präemptive Therapie anstelle einer prophylaktischen Maßnahme als Standardverfahren nach allo-HSCT etabliert. Ein medizinisch sinnvoller Einsatz von Ganciclovir als Prophylaxe ist nicht angezeigt. Aktuelle Leitlinien warnen explizit vor der Myelotoxizität von Ganciclovir (40, 44).

Eine weitere zugelassene Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung bei Transplantatempfänger:innen besteht in der Gabe von Cytomegalievirus-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG). Ein Nutzen ist allerdings nicht belegt, weshalb die Gabe von CMVIG in den Leitlinien nicht empfohlen wird (40, 44, 55, 68, 69).

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

Wie bereits beschrieben, sind immunsupprimierte Patient:innen generell einem erhöhten Risiko für eine unter Umständen tödlich verlaufende CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt; allo-HSCT-Empfänger:innen sind dabei wegen der starken Immunsuppression besonders gefährdet (70). Seit Januar 2018 steht für erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit Letermovir ein wirksamer und gut verträglicher Wirkstoff für den Einsatz zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung zur Verfügung (56). Dies führte zu einem Paradigmenwechsel, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (40, 42-44). Für pädiatrische Patient:innen gab es bislang keine Therapieoption, die zugleich zugelassen ist und von nationalen und internationalen Leitlinien zur Prophylaxe empfohlen wird. Jedoch besteht insbesondere für pädiatrische Patient:innen aufgrund der stark erhöhten Gesamtmortalität bei hoher CMV-Viruslast nach einer CMV-Reaktivierung (18) ein hoher Bedarf für eine gut verträgliche und wirksame Prophylaxe.

Deckung des Bedarfs an einer antiviralen CMV-Prophylaxe durch Letermovir

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT, wurde anhand einer pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIb-Dosisfindungstudie (MK-8228-030) untersucht. Mit den in der pädiatrischen Studie verwendeten Dosierungen und Formulierungen konnten pharmakokinetische Werte erreicht werden, die denen erwachsener Patient:innen entsprechen (71), sodass von einer ähnlichen Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patient:innen ausgegangen werden kann. Die in Modul 4 A dieses Dokuments dargestellten Daten belegen, dass die Prophylaxe mit Letermovir auch bei pädiatrischen Patient:innen eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption darstellt.

Letermovir inhibiert den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die virale DNA-Replikation erforderlich ist, indem er multiple CMV-Genomsequenzen an spezifischen Stellen in einzelne Genome schneidet (siehe hierzu auch Abbildung 1). Der VTK besitzt ausschließlich virale Funktionen, Proteine mit einer ähnlichen Funktion gibt es beim Menschen nicht. Deswegen besteht ein sehr geringes Risiko für Toxizitäten aufgrund der unerwünschten Hemmung von entsprechenden zellulären Funktionen beim Menschen (72). Das Nebenwirkungsprofil bei den Erwachsenen entspricht dem von Placebo; hervorzuheben ist das Fehlen von Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter allo-HSCT-Empfänger:innen zuvor erschwerte (72, 73). Auch bei pädiatrischen Patient:innen gibt es keine Hinweise auf eine Myelo- und/oder Nephrotoxizität (Modul 4 A).

Die Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studiendaten (MK-8228-001) von Letermovir bei erwachsenen Patient:innen führten zu einem Paradigmenwechsel: Post-hoc-Analysen ergaben, dass Letermovir die Gesamtsterblichkeit auch 48 Wochen nach allo-HSCT in der Patientengruppe, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickelte, reduzierte und ergab zudem Hinweise darauf, dass Letermovir die Gesamtsterblichkeit nach einer HSCT durch Verhindern oder Verzögern einer klinisch relevanten CMV-Infektion senkt (74). Eine

Prophylaxe mit Letemovir wird in dieser Patientengruppe seitdem einer präemptiven Therapie mit anderen zugelassenen Behandlungsoptionen vorgezogen. Dies spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. So wird von der aktuellen S2k-Leitlinie der GfV und DVV für CMV-positive erwachsene Empfänger:innen einer allo-HSCT primär die Prophylaxe mit Letemovir empfohlen (44) und von der ECIL wird eine Letemovir-Prophylaxe für erwachsene Patient:innen mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen (43). Seit der Zulassung erhobene Real-World-Daten aus retrospektiven Analysen mit Erwachsenen bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit von Letemovir und betonen die patientenrelevanten Vorteile durch die Vermeidung der Gabe von potenziell toxischen antiviralen Substanzen und das erhöhte Gesamtüberleben (75-78). Real-World-Daten aus Analysen mit pädiatrischen Patient:innen belegen diese Vorteile auch für Kinder und Jugendliche ≤ 17 Jahre (57-64). So lag in einer retrospektiven multizentrischen Studie aus Italien beispielsweise das 1-Jahres-Gesamtüberleben nach der primären Prophylaxe mit Letemovir bei ca. 90 %. In der Studie wurden unter anderem Daten zur primären Prophylaxe mit Letemovir bei 39 CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im Alter zwischen 8 Monaten und 18 Jahren analysiert. Letemovir wurde je nach Körpergewicht und Ciclosporin-Gabe dosiert, analog zu dem Dosierungsschemata der pädiatrischen Phase-IIb-Studie MK-8228-030. Im Rahmen der primären Prophylaxe trat weder eine CMV-Erkrankung noch eine klinisch signifikante CMV-Reaktivierung auf. In keinem Fall musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen werden (58). Auch Daten aus einem deutschen Studienzentrum belegen, dass unter dem Dosierungsschema der Phase-IIb-Studie MK-8228-030, Letemovir sehr gut vertragen wird und effektiv eine CMV-Infektion und -Erkrankung verhindert (61). Eine polnische retrospektive Studie mit CMV-seropositiven pädiatrischen Patient:innen im Alter zwischen 7 und 17 Jahren konnte im Hinblick auf Toxizitäten keine Unterschiede zwischen der Letemovir-Gruppe (17 Patient:innen unter primärer Prophylaxe mit Letemovir) und einer Kontrollgruppe (23 Patient:innen ohne primäre Prophylaxe) feststellen. Es traten keine schweren hepatotoxischen oder nephrotoxischen Ereignisse auf und es konnten keine Unverträglichkeiten gegenüber Letemovir festgestellt werden. Zudem erwies sich die Prophylaxe von Letemovir als sehr wirksam. Im Vergleich zu einer historischen Kontrolle wiesen die pädiatrischen Patient:innen unter Letemovir eine signifikant niedrigere Inzidenz an CMV-Reaktivierungen auf (62). Ähnliches zeigen Real-World-Daten aus Frankreich. Die Inzidenz einer klinisch signifikanten CMV-Infektion war unter der Prophylaxe mit Letemovir im Vergleich zu einer historischen Kontrolle, bei Patient:innen, die ein sehr hohes Risiko für eine CMV-Infektion aufwiesen, signifikant reduziert. Zudem wurde Letemovir sehr gut vertragen (57). Die ECIL empfiehlt eine Prophylaxe mit Letemovir auch bereits für pädiatrische Patient:innen (Evidenzstufe BIIa provisional) (43).

Fazit

Seit 2018 ist Letemovir 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 Letemovir 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. So wird von der aktuellen S2k-Leitlinie der GfV und DVV für

CMV-positive erwachsene Empfänger:innen einer allo-HSCT primär die Prophylaxe mit Letemovir empfohlen (44) und von der ECIL wird eine Letemovir-Prophylaxe für erwachsene Patient:innen mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Von der ECIL wird für die pädiatrischen Patient:innen ebenfalls bereits eine Letemovir-Prophylaxe empfohlen (43). Die Zulassung von Letemovir 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 (79) und wird zum anderen durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation der Studie MK-8228-001 auf die pädiatrische Population begründet (2). Wie ausführlich anhand klinischer Daten in Modul 4 A und Real-World-Studiendaten belegt, reduziert Letemovir auch bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT das Risiko einer CMV-Reaktivierung deutlich, ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen. Mit den in der pädiatrischen Studie verwendeten Dosierungen und Formulierungen können pharmakokinetische Werte erreicht werden, die denen erwachsener Patient:innen entsprechen (71). Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 zeigen für die pädiatrische Population vergleichbare Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Letemovir. Diese sind zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Placebo-kontrollierten Studie MK-8228-001 gleichgerichtet. Somit kann von einer ähnlichen Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patient:innen ausgegangen werden. Real-World-Evidenz zum Off-Label-Einsatz bei pädiatrischen Patient:innen stützt die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie.

Insgesamt kann Letemovir 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Letemovir (PREVYMIS®) wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen und 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 (80-82).

Für eine Letermovir-Prophylaxe kommen daher grundsätzlich nur pädiatrische und erwachsene Patient:innen infrage, die eine allo-HSCT in Deutschland erhalten. Für das vorliegende Dossier ist allerdings nur die pädiatrische Patientenpopulation von Interesse, da für erwachsene Patient:innen bereits eine frühe Nutzenbewertung mit G-BA-Beschluss vorliegt (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003) (83). Zur Ableitung der pädiatrischen Zielpopulation wurden alle im diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis-Related Group, DRG)-System durchgeführten allo-HSCT bestimmt. Die DRG-Analyse wurde auf Basis der Datenlieferung gem. § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) mithilfe des deutschen diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis-Related Group, G-DRG)-Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für die Jahre 2019-2023 durchgeführt. Zur Identifikation der allo-HSCT wurde die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Version 2024 des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen (84). Die OPS-Codes 5-411 und 8-805 und die DRG A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A18Z, A36A repräsentieren eine allo-HSCT. Anhand der Daten wurde für jede DRG die Anzahl der Fälle bestimmt, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde. Für die Analyse der pädiatrischen Patient:innen mit allo-HSCT wurden alle pädiatrischen Altersklassen ≤ 17 Jahre betrachtet.

Die Zulassung von Letermovir ist auf Patient:innen ab 5 kg eingeschränkt. Im Median erreichen Kinder im Alter von 2 Monaten dieses Gewicht (85). Aus der DRG-Analyse wird daher die Altersgruppen der Patient:innen unter einem Monat ausgeschlossen. Es entsteht daher eine geringfügige Überschätzung der Anzahl der pädiatrischen allo-HSCT ab 5 kg.

Alle Berechnungen zu den Patientenzahlen wurden in Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt.

Anzahl an pädiatrischen allo-HSCT in Deutschland

Die Anzahl aller in Deutschland durchgeführten und in der DRG-Analyse erfassten pädiatrischen allo-HSCT der Jahre 2019-2023 kann Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl an pädiatrischen allo-HSCT in Deutschland aus der DRG-Analyse

	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl an pädiatrischen allo-HSCT ab 5 kg (ab 1 Monat)	330	380	373	379	415
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; DRG: diagnosebezogene Fallgruppen Quelle: (86)					

Knapp 60 % aller bei pädiatrischen Patient:innen durchgeführten allo-HSCT in Deutschland dienen der kurativen Behandlung von hämato-onkologischen Erkrankungen (z. B. akuten und chronischen Leukämien und Lymphomen). Chronische Erkrankungen (z. B.

Autoimmunerkrankungen und Hämoglobinopathien) machen ca. 13 % aller pädiatrischen allo-HSCT aus. Zur Behandlung von angeborenen Erkrankungen werden knapp 18 % aller pädiatrischen allo-HSCT durchgeführt. Die verbleibenden Behandlungen (ca. 12 %) verteilen sich auf solide Tumore und andere hämatologische Erkrankungen ((86, 87) S. 5). Beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) können für verschiedene hämato-onkologische Krebsdiagnosen, welche die häufigste Ursache für eine allo-HSCT darstellen, Datenbankabfragen zur Inzidenz für die Jahre 1999-2022 durchgeführt werden. Für die verschiedenen Formen der Leukämie (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision [ICD-10]-Kodierung C91C95) ist eine Geschlechterverteilung von rund 56 % Jungen und 44 % Mädchen zu verzeichnen. Auch die lymphoproliferativen Erkrankungen (Hodgkin-Lymphom [ICD-10-Kodierung C81], Non-Hodgkin-Lymphome [C82-C88] und Plasmozytom [C90]) treten bei Jungen deutlich häufiger auf (Verteilung etwa 70 % Jungen und 30 % Mädchen). Aus diesen Zahlen ergibt sich somit eine höhere Anzahl an Jungen, die potenziell für eine allo-HSCT infrage kommen (88). Die DRG-Analyse bestätigt diese Zahlen: etwa 60 % aller allo-HSCT werden demnach an Jungen durchgeführt ca. 40 % an Mädchen (86).

Nach Zahlen aus der DRG-Analyse entsprachen die pädiatrischen allo-HSCT in Deutschland zwischen 2019-2023 etwa 10-12 % aller durchgeführten Stammzelltransplantationen in Deutschland (86). Die Verteilung der einzelnen Altersgruppen lässt sich ebenfalls aus der DRG-Analyse entnehmen. Im Durchschnitt des Analysezeitraums 2019-2023 stellten die 10-15-Jährigen mit etwa einem Drittel aller Prozeduren die größte pädiatrische Altersgruppe dar. In der Altersgruppe der 1-2-Jährigen fanden 17 % aller allo-HSCT statt. In der Altersgruppe der 3-5-Jährigen steigt dieser Wert auf gut 20 %, und bei den 6-9-Jährigen liegt er dann bereits bei knapp 25 % aller Prozeduren. Die verbleibenden knapp 20 % verteilen sich zu etwa gleichen Teilen auf die 16- und 17-Jährigen und auf Kleinkinder unter einem Jahr (86).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Letermovir (PREVYMIS®)	167-248 ^a	147-219 ^a
a: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind dem folgenden Text und Tabelle 3-8 zu entnehmen. Die hier berichteten Zahlen repräsentieren eine Schätzung für das Jahr 2025. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (86)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Berechnung der pädiatrischen Zielpopulation auf Grundlage einer DRG-Analyse

Die Zielpopulation der pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT ab 5 kg in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird in drei Schritten wie in Abbildung 3 dargestellt hergeleitet.

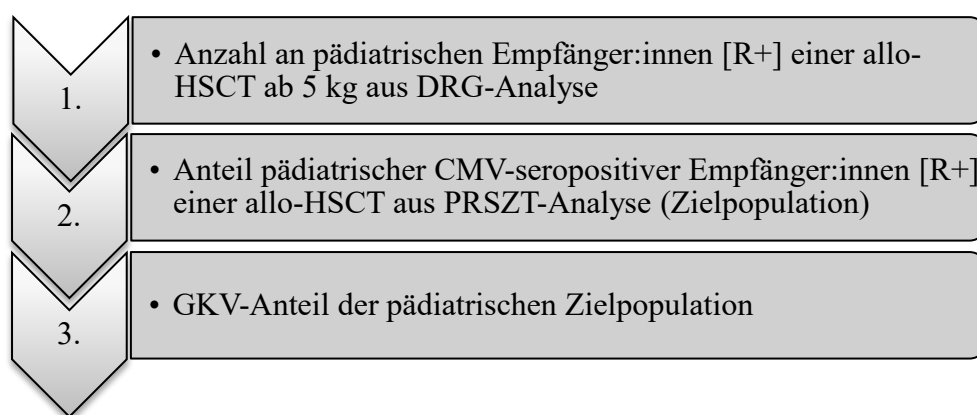


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Ableitung der pädiatrischen Zielpopulation

allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRG: diagnosebezogene Fallgruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in; PRSZT: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie

Quelle: (86, 89) S. 24

1. Anzahl an pädiatrischen Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT ab 5 kg aus DRG-Analyse

Aus der DRG-Analyse ergibt sich für die Jahre 2019-2023 eine Spanne von 330 bis 415 pädiatrischen Patient:innen mit allo-HSCT ab 1 Monat in Deutschland (86). Für die zukünftigen Patientenzahlen werden gleichbleibende Zahlen wie im Durchschnitt der letzten fünf Jahre angenommen. Für das Jahr 2025 beträgt die Schätzung daher 375 pädiatrische allo-HSCT-Patient:innen ab 1 Monat in Deutschland (siehe Tabelle 3-8). Hierdurch entsteht eine vernachlässigbare Überschätzung der Patient:innen in der Zielpopulation, da das mediane Gewicht von 5 kg in Deutschland von Mädchen und Jungen mit 2 Monaten erreicht wird ((85) S. 30-31). Die DRG-Analyse lässt aber nur eine Aufteilung von unter 1 Monat und 1 Monat bis 1 Jahr zu.

2. Anteil pädiatrischer CMV-seropositiver Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT aus einer PRSZT-Sonderauswertung

Um epidemiologische Daten zur CMV-Seroprävalenz bei pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT in Deutschland zu erhalten, wurde eine Sonderauswertung des PRSZT durchgeführt (86). Beim PRSZT-Register handelt es sich um ein repräsentatives Register für pädiatrische Stammzelltransplantationen und Zelltherapie von universitären Behandlungszentren in Deutschland. Ziel des Registers ist u. a. eine möglichst vollständige Erfassung aller pädiatrischen Stammzelltransplantationen in Deutschland. Mit einer Meldequote um die 90 % konnte dieses Ziel in den vergangenen Jahren fast erreicht werden ((87) S. 2). Im Rahmen der von MSD beauftragten Sonderauswertung des PRSZT-Registers wurde die Anzahl der Patient:innen mit positivem CMV-Status ermittelt (86). Tabelle 3-7 sind die prozentualen Anteile pädiatrischer CMV-seropositiver Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT der Jahre 2012 bis 2022 zu entnehmen.

Tabelle 3-7: Ergebnisse einer PRSZT-Sonderauswertung zur CMV-Seroprävalenz bei pädiatrischen allo-HSCT-Empfänger:innen in den Jahren 2012 bis 2022

Zeitraum der Datenerhebung	CMV-Seroprävalenz (%)
2012	44,57 %
2013	57,28 %
2014	53,00 %
2015	48,31 %
2016	59,24 %
2017	66,16 %
2018	59,05 %
2019	62,85 %
2020	62,50 %
2021	61,69 %
2022	60,66 %
Minima und Maxima des Anteils an pädiatrischen CMV-seropositiven allo-HSCT-Empfänger:innen sind grau hinterlegt. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; MSD: MSD Sharp & Dohme GmbH; PRSZT: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie Quelle: PRSZT-Sonderauswertung; MSD-Berechnungen (86)	

Der Anteil pädiatrischer CMV-seropositiver Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT rangiert hierbei zwischen 44,57 % im Jahre 2012 und 66,16 % im Jahre 2017.

Unter Verwendung der genannten Spanne können aus der DRG-Analyse für das Jahr 2025 zwischen 167 und 248 pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT ab 1 Monat bestimmt werden (86) (siehe Tabelle 3-8).

3. GKV-Anteil der Zielpopulation

Die erhaltenen Zahlen müssen noch auf GKV-Patient:innen eingeschränkt werden. Hierzu wird der prozentuale Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung auf der Website des GKV-Spitzenverbands abgerufen. Derzeit beträgt der Anteil der GKV-Versicherten 88,04 % der Gesamtbevölkerung ((89) S. 24).

Unter Verwendung dieses Anteils an GKV-Versicherten kann angenommen werden, dass im Jahr 2025 147 bis 219 pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT ab 1 Monat in der GKV versichert sind (siehe Tabelle 3-8).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Vorausberechnungen der Zielpopulation für die Jahre 2025-2030 können Tabelle 3-8 entnommen werden.

Tabelle 3-8: Patientenzahlen für pädiatrische allo-HSCT und Anteil der CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] in Deutschland auf Grundlage der DRG-Analyse und der PRSZT-Sonderauswertung sowie des Anteils der GKV-Versicherten unter den Empfänger:innen

		Anteil [%]	2025	2026	2027	2028	2029	2030
1.) Anzahl an pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT ab 1 Monat		Ø 2019- 2023 ^a	375	375	375	375	375	375
2.) Anteil von 1.) an CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT aus PRSZT-Analyse (siehe auch Tabelle 3-7)	Unter- grenze	44,57 ^b	167	167	167	167	167	167
	Ober- grenze	66,16 ^b	248	248	248	248	248	248
3.) Anteil von 2.) an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	Unter- grenze	88,04 ^c	147	147	147	147	147	147
	Ober- grenze		219	219	219	219	219	219
a: Die zukünftigen Patientenzahlen wurden unter Annahme gleichbleibender Patientenzahlen wie im Durchschnitt der Jahre 2019-2023 fortgeschrieben								
b: Einer PRSZT-Sonderauswertung der Jahre 2012 – 2022 wurden Minima und Maxima des Anteils an pädiatrischen, CMV-seropositiven allo-HSCT-Empfänger:innen entnommen								
c: Für die Berechnung der zukünftigen Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wurde der letzte verfügbare Wert für den prozentualen Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2024 verwendet								
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; DRG: diagnosebezogene Fallgruppen; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PRSZT: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie; R: Empfänger:in								
Quelle: (86, 89) S.24								

Einordnung der Patientenzahlen in frühere Verfahren im selben Anwendungsgebiet

Es liegen keine Beschlüsse zur Prophylaxe von CMV-Erkrankung/-Reaktivierung bei pädiatrische Patient:innen vor. Dementsprechend stehen aus früheren Verfahren keine Patientenzahlen für die pädiatrische Population zur Verfügung. Zur Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier wurden analoge Annahmen wie zur Herleitung der erwachsenen Zielpopulation herangezogen. Dieses Vorgehen wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zuletzt als „rechnerisch vollständig und

methodisch weitgehend nachvollziehbar“ bewertet. Im Fazit kam das IQWiG zu dem Schluss, dass die Patientenzahlen „in der Größenordnung tendenziell unterschätzt“ sind. Dies ist allerdings für die pädiatrische Zielpopulation nicht zu erwarten, es entsteht aufgrund der Gewichtseinschränkung der Zulassung sogar eine geringfügige Überschätzung, da die zugrundeliegenden Quellen nicht detailliert genug aufgelöst werden können. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Erwachsenenpopulation vorgelegten Patientenzahlen wurden vom G-BA trotz der Unsicherheiten in seinen Beschluss übernommen (83, 90). Ein analoges Vorgehen zur Schätzung der pädiatrischen Patientenpopulation ist daher ebenfalls als sachgerecht anzusehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Letemovir (PREVYMIS®)	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo- HSCT	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	147-219
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT konnte zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 Studienregistern, Peer-Review Journals, aktuellen deutschen Leitlinien oder deutschen Fachinformationen als Quellen verwendet. Aussagen zur Anzahl an pädiatrischen allo-HSCT in Deutschland wurden der DRG-Analyse und der PRSZT-Sonderauswertung entnommen (86), die Anzahlen der jeweils Zugrundeliegenden Erkrankungen welche durch einen HSCT behandelt wurden können dem PRSZT-Jahresbericht 2023 entnommen werden ((87) S. 5). Hintergrundinformationen zu den jeweiligen Neoplasien können auf der Website des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) abgerufen werden (<http://www.krebsdaten.de>). Angaben zu Daten des DRG-Systems wurden einer Analyse von MSD entnommen (86). Datenquelle für diese Analyse war der G-DRG-Browser des InEK, basierend auf der Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG. Zur Identifikation der allo-HSCT wurde die OPS-Version 2024 des BfArM herangezogen (84).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics - EMA/189724/2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
2. European Medicines Agency (EMA). PREVYMIS: EPAR - Assessment report. 2025.
3. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):76-98.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Zytomegalievirus-Infektion - RKI-Ratgeber. Stand 24.10.2023. Erscheinungsdatum 20.01.2014. 2023; Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_Zytomegalievirus.html.
5. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. J Clin Invest. 2011;121(5):1673-80.
6. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. (Hrsg.). Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge 2007.
7. 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.
8. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood. 2016;128(23):2624-36.
9. 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.
10. Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. Hum Immunol. 2004;65(5):416-22.
11. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr. 2016;4(4).
12. 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.
13. Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. Cell Microbiol. 2012;14(5):644-55.
14. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. Viruses. 2014;6(6):2242-58.
15. Poole E, Sinclair J. Sleepless latency of human cytomegalovirus. Med Microbiol Immunol. 2015;204(3):421-9.

16. Chakraborty S, Swaminathan VV, Ganesan K, Duraisamy S, Meena S, Jayakumar I, et al. Cytomegalovirus Reactivation as a Risk Factor for All-Cause Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Experience Over Two Decades from a Tertiary Referral Center in India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(1):91-6.
17. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-38.
18. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-27.
19. Wu X, Ma X, Song T, Liu J, Sun Y, Wu D. The indirect effects of CMV reactivation on patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an evidence mapping. *Ann Hematol.* 2024;103(3):917-33.
20. 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.
21. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis.* 2024;79(3):787-94.
22. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):28-37.
23. 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.
24. Yindom LM, Simms V, Majonga ED, McHugh G, Dauya E, Bandason T, et al. Unexpectedly High Prevalence of Cytomegalovirus DNAemia in Older Children and Adolescents With Perinatally Acquired Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2019;69(4):580-7.
25. Janeczko M, Mielcarek M, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Noworolska-Sauren D, Kalwak K. Immune recovery and the risk of CMV/ EBV reactivation in children post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):287-96.
26. Höcker B, Zencke S, Pape L, Krupka K, Koster L, Fichtner A, et al. Impact of Everolimus and Low-Dose Cyclosporin on Cytomegalovirus Replication and Disease in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(3):921-9.
27. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
28. Hiskey L, Madigan T, Ristagno EH, Razonable RR, Ferdjallah A. Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: A review. *Front Pediatr.* 2022;10:1039938.
29. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(4):510-7.
30. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol.* 2019;10:1186.

31. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):159-64.
32. Camacho-Bydume C, Mauguén A, Rodriguez-Sanchez MI, Klein E, Kernan NA, Prockop S, et al. Time to initiation of pre-emptive therapy for cytomegalovirus impacts overall survival in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cytotherapy.* 2022;24(4):428-36.
33. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1121 e9-15.
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.02.2025]
35. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(4):227-40.
36. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses.* 2021;13(10).
37. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
38. Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, et al. [Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris).* 2013;61(4):152-4. Prise en charge d'une reactivation/infection à CMV chez l'allogreffe et prise en charge de la reactivation EBV/syndrome lymphoprolifératif à EBV chez l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
39. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25-39.
40. 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.
41. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guideline on Treatment of CMV Infections in immunocompromised patients (consultation draft). 2017. Verfügbar unter: https://www.ecil-leukaemia.com/images/resources/2017/1_ECIL_7_CMV_final_slides_for_website.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
42. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2020;135(19):1619-29.
43. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). CMV recommendations ECIL-10. final. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ecil-leukaemia.com/images/ecil->

- 10/Recommendation_slides_ECIL_10_CMV_working_group_final_.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
44. Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.). Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (Version 2.0, aktualisiert August 2024). S2k-Leitlinie. AWMF Registernummer 093-002. 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie_2024-12.pdf. [Zugriff am: 03.02.2025]
 45. 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.
 46. Greiner M, Cusini A, Ruesch M, Schiesser M, Ledergerber B, Fehr T, et al. A stringent preemptive protocol reduces cytomegalovirus disease in the first 6 months after kidney transplantation. *Infection*. 2012;40(6):669-75.
 47. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31.
 48. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:507.
 49. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.
 50. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034.
 51. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-13.
 52. 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.
 53. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Ganciclovir Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2019.
 54. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy*. 2015;7(10):1059-71.
 55. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015;94(9):1441-50.
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. 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: 26.02.2025]
57. Cesar T, Le MP, Klifa R, Castelle M, Fournier B, Levy R, et al. Letermovir for CMV Prophylaxis in Very High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients for Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2023;44(1):6.
 58. Galaverna F, Baccelli F, Zama D, Tridello G, Masetti R, Soncini E, et al. Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(4):505-12.
 59. Chen TT, David AP, Barthelmess EK, MacBrayne CE. Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(11):e30608.
 60. Daukshus NP, Cirincione A, Siver M, Mathew S, Kunvarjee B, Chan A, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2022;11(7):337-40.
 61. Korholz KF, Fuller MA, Hennies M, Holterhus M, Hagedorn S, Ahlmann M, et al. Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients. *Paediatr Drugs*. 2023;25(2):225-32.
 62. Richert-Przygonska M, Jaremek K, Debski R, Konieczek J, Lecka M, Dziedzic M, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Children After Hematopoietic Cell Transplantation. *Anticancer Res*. 2022;42(7):3607-12.
 63. Kuhn A, Puttkammer J, Madigan T, Dinnes L, Khan S, Ferdjallah A, et al. Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(1):62 e1- e4.
 64. Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letermovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported data. *Acta Haematologica Polonica*. 2023;54(1):31-5.
 65. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996;88(10):4063-71.
 66. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):173-8.
 67. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1005-11.
 68. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. *The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant*. 1997;19(3):233-6.
 69. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: September 2022.

70. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:305-9.
71. Groll AH, Schulte JH, Antmen AB, Fraser CJ, Teal VL, Haber B, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(3):203-8.
72. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):235-41.
73. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
74. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1525-33.
75. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol*. 2021;100(8):2087-93.
76. Koch K, Osswald L, Miller I, Braitsch K, Götze K, Bassermann F, et al. Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis. *Anticancer Res*. 2022;42(11):5431-41.
77. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(1):ofac687.
78. Hopff SM, Wingen-Heimann SM, Classen AY, Blau IW, Bug G, Hebermehl C, et al. Real-world experience with letermovir for cytomegalovirus-prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A multi-centre observational study. *J Infect*. 2024;89(2):106220.
79. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 24. 2023.
80. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.
81. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
82. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Letermovir (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen. Euro Grenze: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation) vom 6. Juni 2024. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6635/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
84. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2024. Mit Aktualisierung vom 20.11. 2023. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/ops/kode-suche/htmlops2024/index.htm>. [Zugriff am: 26.02.2025]
85. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage. 2013. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf>. [Zugriff am: 04.03.2025]
86. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
87. Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT). Bericht 2023. Verfügbar unter: https://www.mhh.de/fileadmin/mhh/paed-haematologie-onkologie/downloads/PRSZT_Jahresbericht_2023_002_.pdf. [Zugriff am: 24.09.2024]
88. Zentrum für Krebsregister Daten (ZfKD). Daten zur Fallzahl von Leukämie und lymphoproliferativen Erkrankungen in Deutschland mit Berechnungen von MSD (Datenstand 05.09.2024). 2024.
89. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Dezember. 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q3/20241217_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q3-2024_300dpi_barrierefrei.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-139. Version: 1.0. Stand: 11.03.2024. IQWiG-Berichte – Nr. 1745. DOI: 10.60584/A23-139. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7308/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Letermovir_D-1003.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-10: 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 (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	<u>Ohne</u> <u>Ciclosporin-</u> <u>Gabe:</u> <i>Körpergewicht</i> $\geq 30 \text{ kg}$ eine 480-mg-Tablette pro Tag bzw. vier 120-mg-Sachets bzw. eine Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (24 ml à 20 mg) <i>Körpergewicht</i> $15 \text{ kg bis} < 30 \text{ kg}$ eine 240-mg-Tablette pro Tag bzw. zwei 120-mg-Sachets bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 6 ml à 20 mg) <i>Körpergewicht</i> $7,5 \text{ kg bis} < 15 \text{ kg}$ ein 120-mg-	1 prophylaktische Maßnahme je allo-HSCT	Gesamt: 73-101 Tage je prophylaktische Maßnahme	Gesamt: 73-101 Tage je prophylaktische Maßnahme

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Sachet pro Tag bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 3 ml à 20 mg) <i>Körpergewicht 5 kg bis < 7,5 kg</i> vier 20-mg-Sachets pro Tag bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 2 ml à 20 mg) <u>Mit begleitender Ciclosporin-Gabe:</u> <i>Körpergewicht ≥ 30 kg</i> eine 240-mg-Tablette pro Tag bzw. zwei 120-mg-Sachets bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (12 ml à 20 mg)			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
		<i>Körpergewicht 15 kg bis < 30 kg</i> ein 120-mg-Sachet bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 6 ml à 20 mg) <i>Körpergewicht 7,5 kg bis < 15 kg</i> drei 20-mg-Sachets pro Tag bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 3 ml à 20 mg) <i>Körpergewicht 5 kg bis < 7,5 kg</i> zwei 20-mg-Sachets pro Tag bzw. eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
		Infusionslösung (Entnahme von 2 ml à 20 mg) Die Anwendung soll 0-28 Tage nach allo-HSCT beginnen und bis Tag 100^a erfolgen. Die i. v. Infusion erfolgt über einen Zeitraum von insgesamt etwa 60 Minuten (1-3).			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> a: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Eine Letermovir-Prophylaxe über mehr als 100 Tage nach Transplantation kann für manche Patient:innen von Nutzen sein, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht. Die prophylaktische Anwendung mit Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 100 Tagen erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (1-3). allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels – Letermovir

Gemäß Fachinformation wird Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen und 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 (1-3). Die empfohlene Dosierung von Letermovir richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 3-11). Ab einem Körpergewicht von 30 kg entspricht die empfohlene Dosierung denjenigen von Erwachsenen,

d. h. eine 480-mg-Filmtablette oder vier 120-mg-Sachets bzw. eine Infusionsgabe à 480 mg pro Tag. Zur Reduktion des Risikos einer GvHD wird bei Patient:innen nach einer allo-HSCT eine medikamentöse Prophylaxe angewendet. In Deutschland ist eine häufig genutzte Standardprophylaxe die Kombination aus Ciclosporin und Methotrexat (4). In der Studie MK-8228-030 erhielten 66,7 % der pädiatrischen Patient:innen eine Ciclosporin-Gabe (5). Wird die Letermovir-Prophylaxe gleichzeitig zu einer Ciclosporin-Prophylaxe verabreicht, ist die Dosierung von Letermovir laut Fachinformation bei oraler Anwendung zu reduzieren (siehe Tabelle 3-11). Bei intravenöser (i. v.) Anwendung wird die Dosierung bei gleichzeitiger Ciclosporin-Prophylaxe bei einem Körpergewicht ≥ 30 kg reduziert. Bei einem Körpergewicht < 30 kg erfolgt bei einer i. v. Behandlung mit Letermovir und gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe keine Anpassung der Dosierung (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Empfohlene tägliche orale Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe)

Körpergewicht	Ohne Ciclosporin	Mit Ciclosporin
≥ 30 kg	480 mg	240 mg
15 kg bis < 30 kg	240 mg	120 mg
7,5 kg bis < 15 kg ^a	120 mg	60 mg
5 kg bis $< 7,5$ kg ^a	80 mg	40 mg
a: Bei einem Körpergewicht < 15 kg erfolgt die prophylaktische Behandlung mit Letermovir in Form von Granulat. kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: (1-3)		

Tabelle 3-12: Empfohlene tägliche i. v. Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe)

Körpergewicht	Ohne Ciclosporin	Mit Ciclosporin
≥ 30 kg	480 mg	240 mg
Körpergewicht	Ohne und mit Ciclosporin	
15 kg bis < 30 kg	120 mg	
7,5 kg bis < 15 kg	60 mg	
5 kg bis < 7,5 kg	40 mg	
i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: (1-3)		

Bei Letermovir handelt es sich um ein Arzneimittel, welches als prophylaktische Maßnahme nach Ermessen des Arztes/der Ärztin i. v. als Infusion oder oral als Filmtablette oder Granulat verabreicht werden kann. Bei einer Umstellung von i. v. Behandlung auf eine orale Applikation ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen (siehe Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12). In der Fachinformation wird nicht zwischen einer Anwendung im stationären oder ambulanten Versorgungsbereich unterschieden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die prophylaktische Maßnahme in der ambulanten Versorgung in Form einer oralen Applikation

(Filmtabletten oder Granulat) erfolgt. Die Gabe einer Infusionslösung erfolgt vornehmlich bei Patient:innen, bei denen eine orale Applikation nicht möglich ist, z. B. bei sehr kleinen Kindern oder aufgrund einer stark ausgeprägten GvHD mit Schluckbeschwerden. Es ist zudem davon auszugehen, dass die Infusion nur für einen beschränkten Zeitraum angewendet wird. In der Studie MK-8228-030 erhielten 24 von 63 teilnehmenden Kindern zu Beginn eine i. v. Gabe von Letermovir. Die i. v. Applikation erfolgte im Median über einen Zeitraum von 20 Tagen, wobei die Spanne der i. v. Behandlungsdauer von zwei bis 32 Tagen reichte. Nahezu alle Patient:innen (96,8 %) erhielten im Studienverlauf Letermovir in oraler Form; entweder im Anschluss an eine i. v. Behandlung oder anstatt einer i. v. Behandlung. Die orale Gabe erfolgte in der Studie im Median über 76 Tage (5). Die Anwendung von Letermovir als i. v. Infusion erfolgt in der Regel stationär. Im ambulanten Versorgungssektor ist diese Darreichungsform nicht relevant. Der Vollständigkeit halber wird sie im Folgenden dennoch dargestellt.

Die Anwendung von Letermovir soll nach der allo-HSCT beginnen. Sie kann am selben Tag wie die allo-HSCT (Tag 0) und spätestens 28 Tage nach der Transplantation gestartet werden. Anschließend soll die Therapie bis zum Tag 100 nach allo-HSCT fortgeführt werden. Mit dem bisher angewendeten Behandlungsmodus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 73-101 Tagen mit Letermovir. Die mediane Behandlungsdauer mit Letermovir lag in der Studie MK-8228-030 bei den pädiatrischen Patient:innen im Median bei 84 Tagen bei einer Spanne von 3-102 Tagen (5).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Letermovir	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	73–101 Tage	Oral, ohne Ciclosporin-Gabe	
			4 Sachets à 20 mg (Untergrenze)	73-101 Behandlungstage x 4 Sachets à 20 mg täglich Gesamtverbrauch = 10-14 Packungen Sachets (je 30 Stück) Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.840 mg-8.080 mg
			1 Filmtablette à 480 mg bzw. 4 Sachets à 120 mg (Obergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 480 mg täglich bzw. 4 Sachets à 120 mg Gesamtverbrauch = 3-4 Packungen Filmtabletten (je 28 Stück) bzw. 10-14 Packungen Sachets (je 30 Stück) Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 35.040 mg–48.480 mg
			Oral, mit Ciclosporin-Gabe	
			2 Sachets à 20 mg (Untergrenze)	73-101 Behandlungstage x 2 Sachets à 20 mg täglich Gesamtverbrauch = 5-7 Packungen Sachets (je 30 Stück) Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.920 mg-4.040 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Filmtablette à 240 mg bzw. 2 Sachets à 120 mg (Obergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 240 mg täglich bzw. 2 Sachets à 120 mg Gesamtverbrauch = 3-4 Packungen Filmtabletten (je 28 Stück) bzw. 5-7 Packungen Sachets (je 30 Stück) Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.520 mg–24.240 mg
			i. v., ohne Ciclosporin-Gabe	
			1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 2 ml à 20 mg) (Untergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 240 mg Gesamtverbrauch = 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.520 mg–24.240 mg
			1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (24 ml à 20 mg) (Obergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 480 mg Gesamtverbrauch = 73-101 Durchstechflaschen à 480 mg Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 35.040 mg–48.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			i. v., mit Ciclosporin-Gabe	
			1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Entnahme von 2 ml à 20 mg) (Untergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 240 mg Gesamtverbrauch = 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.520 mg–24.240 mg
			1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (12 ml à 20 mg) (Obergrenze)	73-101 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 240 mg Gesamtverbrauch = 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.520 mg–24.240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	n. b.	n. b.	n. b.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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 richtet sich die empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen nach dem Körpergewicht. Die Dosierung hängt von der Darreichungsform ab und ist bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe bei oraler Anwendung zu reduzieren (siehe Tabelle 3-11) sowie bei i. v. ≥ 30 kg (siehe Tabelle 3-12) (1-3).

Orale Applikation

Im ambulanten Versorgungssektor erfolgt die Prophylaxe mit Letermovir als orale Applikation in Form von Filmtabletten oder Granulat. Für die Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis $< 7,5$ kg herangezogen. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von 5 kg bis $< 7,5$ kg werden vier Sachets Granulat à 20 mg täglich verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 292-404 Sachets Granulat (10-14 Packungen mit je 30 Stück) à 20 mg. Der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch bei oraler Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 5.840 mg-8.080 mg pro Patient:in. Für die Berechnung der Obergrenze des Verbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung für Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg herangezogen. Bei Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird eine Filmtablette à 480 mg täglich verbraucht bzw. vier Sachets Granulat à 120 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 73-101 Filmtabletten (drei bis vier Packungen mit je 28 Stück) à 480 mg bzw. 292-404 Sachets Granulat (10-14 Packungen mit je 30 Stück) à 120 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beläuft sich auf 35.040 mg-48.480 mg pro Patient:in. Dies entspricht der Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro Patient:in ohne begleitende Ciclosporin-Gabe und stellt somit den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch bei oraler Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe dar.

Für die Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs mit zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis $< 7,5$ kg herangezogen. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von 5 kg bis $< 7,5$ kg werden zwei Sachets Granulat à 20 mg täglich verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 146-202 Sachets Granulat (fünf bis sieben Packungen mit je 30 Stück) à 20 mg. Der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch bei oraler Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 2.920 mg-4.040 mg pro Patient:in. Für die Berechnung der Obergrenze des Verbrauchs mit zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung für Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg herangezogen. Bei Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird täglich eine Filmtablette à 240 mg

verbraucht bzw. zwei Sachets Granulat à 120 mg. Bei 73-101 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 73-101 Filmtabletten (drei bis vier Packungen mit je 28 Stück) à 240 mg bzw. 146-202 Sachets Granulat (fünf bis sieben Packungen mit je 30 Stück) à 120 mg. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17.520 mg–24.240 mg. Dies entspricht der Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro Patient:in mit begleitender Ciclosporin-Gabe und stellt somit den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch bei oraler Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe dar.

Intravenöse Applikation

Im stationären Versorgungssektor kann die Prophylaxe mit Letermovir auch als i. v. Infusion erfolgen. Für die Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg herangezogen. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg wird eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verbraucht, woraus 2 ml à 20 mg entnommen werden. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg. Der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch bei i. v. Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 17.520 mg–24.240 mg pro Patient:in. Für die Berechnung der Obergrenze des Verbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung für Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg herangezogen. Bei Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird eine Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (24 ml à 20 mg) verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 73-101 Durchstechflaschen à 480 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beläuft sich auf 35.040 mg–48.480 mg pro Patient:in. Dies entspricht der Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro Patient:in ohne begleitende Ciclosporin-Gabe und stellt somit den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch bei i. v. Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe dar.

Für die Berechnung der Untergrenze des Verbrauchs mit zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg herangezogen. Bei Patient:innen mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg wird eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verbraucht, woraus 2 ml à 20 mg entnommen wird. Bei einer Behandlungsdauer von 73-101 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg. Der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch bei intravenöser Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 17.520 mg–24.240 mg pro Patient:in. Für die Berechnung der Obergrenze des Verbrauchs mit zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung für Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg herangezogen. Bei Patient:innen ab einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird täglich eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (12 ml à 20 mg) verbraucht. Bei 73-101 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 73-101 Durchstechflaschen à 240 mg. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17.520 mg–24.240 mg. Dies entspricht der Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro

Patient:in mit begleitender Ciclosporin-Gabe und stellt somit den maximalen Jahresdurchschnittsverbrauch bei intravenöser Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe dar.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 (zum Beispiel 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 €	9.544,75 € ^a (1,77 ^b ; 574,74 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg-Filmtabletten 28 Stück Taxe-VK = 5.089,45 €	4.800,31 € ^a (1,77 € ^b ; 287,37 € ^c)
	PREVYMIS® 120 mg Sachets Granulat 30 Stück Taxe-VK = n. b. ^d	n. b. ^d
	PREVYMIS® 20 mg Sachets Granulat 30 Stück Taxe-VK = n. b. ^d	n. b. ^d
	PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück Taxe-VK = 382,06 €	359,76 € ^a (1,77 € ^b ; 20,53 € ^c)
	PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück Taxe-VK = 196,70 €	184,67 € ^a (1,77 € ^b ; 10,26 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	n. b.	n. b.
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 d: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments befindet sich die Darreichungsform Granulat noch nicht im Handel. Da die Listung in der Lauer-Liste für diese Darreichungsform noch nicht erfolgt ist, liegt aktuell noch kein Preis vor. Die Kosten für das Granulat sind daher noch nicht bezifferbar. Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n. b.: nicht bezifferbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

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

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 Arzneyspezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Liste zum 15. Februar 2025 eingereicht wurden. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel und
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a/1b SGB V von 7 % 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

Orale Applikation

Für die orale Applikation ist Letermovir (PREVYMIS®) als Filmtablette mit den Wirkstärken 480 mg und 240 mg je Tablette erhältlich (1). Der Taxe-VK für eine Packung PREVYMIS® mit je 28 Filmtabletten à 480 mg beträgt 10.121,26 €, für eine Packung mit je 28 Filmtabletten à 240 mg 5.089,45 €.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich entsprechend Tabelle 3-14 für die einzelnen Wirkstärken von PREVYMIS® Filmtabletten je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 9.544,75 € für die 480 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten,
- 4.800,31 € für die 240 mg (28 Stück)-Packung Filmtabletten.

PREVYMIS® als Granulat wird in den Wirkstärken 120 mg und 20 mg je Sachet (in Packungen à 30 Stück) in den Handel kommen (3). Da sich die Darreichungsform Granulat derzeit noch nicht im Handel befindet und die Listung in der Lauer-Taxe noch nicht erfolgt ist, sind die Kosten hierfür aktuell noch nicht bezifferbar.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die orale Applikation von Letermovir pro Patient:in

Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive	
Ohne Ciclosporin-Gabe (= 480 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe)	9.544,75 € * 3 Packungen 480-mg-Filmtabletten bis 9.544,75 € * 4 Packungen 480-mg-Filmtabletten = 28.634,25 €-38.179,00 €
Mit Ciclosporin-Gabe (= 240 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe)	4.800,31 € * 3 Packungen 240-mg-Filmtabletten bis 4.800,31 € * 4 Packungen 240-mg-Filmtabletten = 14.400,93 €-19.201,24 € ^a
Minimale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive	
Ohne Ciclosporin-Gabe (= 80 mg/Tag minimaler Verbrauch pro Gabe)	10 Packungen 20-mg-Granulat bis 14 Packungen 20-mg-Granulat = n. b. ^b
Mit Ciclosporin-Gabe (= 40 mg/Tag minimaler Verbrauch pro Gabe)	5 Packungen 20-mg-Granulat bis 7 Packungen 20-mg-Granulat = n. b. ^b
a: Für Patient:innen, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen. 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 sind noch nicht bezifferbar, da für eine minimale Dosierung die Darreichungsform Granulat herangezogen werden wird. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; n.b.: nicht bezifferbar	

Gemäß Fachinformation von Letermovir (PREVYMIS®) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe pro Patient:in maximal 480 mg pro Tag verabreicht (1, 3). Nach der allo-HSCT werden die Patient:innen 73-101 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Filmtablette drei bis vier Packungen mit jeweils 28 Filmtabletten à 480 mg (bzw. 10-14 Packungen mit je 30 Sachets Granulat à 120 mg) verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 28.634,25 €-38.179,00 € pro Patient:in. Bei zusätzlicher Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ist die maximale Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 73-101 Behandlungstagen werden drei bis vier Packungen mit Filmtabletten (je 28 Stück) à 240 mg Letermovir (bzw. fünf bis sieben Packungen Sachets Granulat à 120 mg (je 30 Stück)) benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 14.400,93 €-19.201,24 € pro Patient:in pro Jahr. Für Patient:innen, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen.

Für die Berechnung der minimalen Therapiekosten ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe wird eine Dosierung von 80 mg zugrunde gelegt. Dies entspricht der laut Fachinformation empfohlenen Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg (1, 3). Bei 73-101 Behandlungstagen werden 10-14 Packungen Sachets Granulat à 20 mg (je 30 Stück) benötigt. Bei zusätzlicher Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ist die Letermovir-Dosierung auf 40 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 73-101 Behandlungstagen werden fünf bis sieben Packungen Sachets Granulat à 20 mg (je 30 Stück) benötigt. Da sich die Darreichungsform Granulat derzeit noch nicht im Handel befindet und die Listung in der Lauer-

Taxe noch nicht erfolgt ist, sind die minimalen Arzneimittelkosten aktuell noch nicht bezifferbar.

Intravenöse Applikation

Im stationären Bereich wird PREVYMIS® auch als i. v. Infusion angewendet. Für den ambulanten Versorgungsbereich ist diese Applikationsform in der Regel nicht relevant. Für die i. v. Applikation ist Letermovir als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit den Wirkstärken 480 mg und 240 mg je Durchstechflasche erhältlich (2). Der Taxe-VK für eine Packung PREVYMIS® mit je einer Durchstechflasche à 480 mg beträgt 382,06 €, für eine Packung PREVYMIS® mit je einer Durchstechflasche à 240 mg 196,70 €.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich entsprechend Tabelle 3-14 für die einzelnen Wirkstärken von PREVYMIS® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 359,76 € für die 480 mg-Packung,
- 184,67 € für die 240 mg-Packung.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die i. v. Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in

Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive	
Ohne Ciclosporin-Gabe (= 480 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe)	359,76 € * 73 Packungen à 480 mg bis 359,76 € * 101 Packungen à 480 mg = 26.262,48 €-36.335,76 €
Mit Ciclosporin-Gabe (= 240 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe)	184,67 € * 73 Packungen à 240 mg bis 184,67 € * 101 Packungen à 240 mg = 13.480,91 €-18.651,67 € ^a
Minimale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive	
Ohne Ciclosporin-Gabe (= 40 mg/Tag minimaler Verbrauch pro Gabe)	184,67 € * 73 Packungen à 240 mg bis 184,67 € * 101 Packungen à 240 mg = 13.480,91 €-18.651,67 €
Mit Ciclosporin-Gabe (= 40 mg/Tag minimaler Verbrauch pro Gabe)	184,44 € * 73 Packungen à 240 mg bis 184,44 € * 101 Packungen à 240 mg = 13.480,91 €-18.651,67 € ^a
a: Für Patient:innen, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; mg: Milligramm	

Gemäß Fachinformation von PREVYMIS® (Letermovir) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe pro Patient:in maximal 480 mg pro Tag verabreicht (2). Nach der allo-HSCT werden die Patient:innen 73-101 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 73-101 Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 480 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von

26.262,48 €-36.335,76 € pro Patient:in. Bei zusätzlicher Ciclosporin-haltiger GvHD-Prophylaxe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 73-101 Behandlungstagen werden 73-101 Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 13.480,91 €-18.651,67 € pro Patient:in pro Jahr. Für Patient:innen, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen.

Für die Berechnung der minimalen Therapiekosten wird von einer Dosierung von 40 mg entsprechend der laut Fachinformation empfohlenen Dosierung bei einem Körpergewicht von 5 kg bis < 7,5 kg ausgegangen (2). Diese Dosierungsempfehlung gilt sowohl für Patient:innen mit als auch ohne zusätzliche Ciclosporin-haltige GvHD-Prophylaxe. Bei 73-101 Behandlungstagen werden 73-101 Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit minimale Arzneimittelkosten in Höhe von 13.480,91 €-18.651,67 € pro Patient:in pro Jahr.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir (PREVYMIS®)	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Nicht zutreffend	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	n. b.	n. b.	n. b.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in				

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

Letermovir (PREVYMIS®)

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

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Letermovir keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (1-3).

Beobachtendes Abwarten

Für die zVT entfällt diese Angabe.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Letermovir (PREVYMIS®) – Filmtabletten	
Nicht zutreffend	-
Zu bewertendes Arzneimittel: Letermovir (PREVYMIS®) – Granulat	
Nicht zutreffend	-
Zu bewertendes Arzneimittel: Letermovir (PREVYMIS®) – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	
Nicht zutreffend	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten	
n. b.	n. b.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: nicht bezifferbar	

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

Für die Prophylaxe mit Letermovir sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (1-3).
Für die GKV fallen somit keine zusätzlichen Therapiekosten an.

Für die zVT können keine Angaben gemacht werden.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Letermovir (PREVYMIS®)	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Nicht zutreffend	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	n. b.	n. b.
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: nicht bezifferbar; 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe 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. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir (PREVYMIS®)	Pädiatrische CMV- seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo- HSCT	Oral (Filmtabletten oder Granulat)			
		Ohne Ciclosporin-Gabe			
		n .b. ^a - 38.179,00 €	-	-	n .b. ^a - 38.179,00 €
		Mit Ciclosporin-Gabe			
		n .b. ^a - 19.201,24 €	-	-	n .b. ^a - 19.201,24 €
		i. v. (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)			
		Ohne Ciclosporin-Gabe			
		13.480,91 €- 36.335,76 €	-	-	13.480,91 €- 36.335,76 €
		Mit Ciclosporin-Gabe			
13.480,91 €- 18.651,67 €	-	-	13.480,91 €- 18.651,67 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Pädiatrische CMV- seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo- HSCT	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
a: 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 sind noch nicht bezifferbar, da für eine minimale Dosierung die Darreichungsform Granulat herangezogen werden wird. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in Quelle: (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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet betrachtet Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT (1-3). Das Anwendungsgebiet umfasst damit iatrogen immunsupprimierte Patient:innen, die ein hohes bzw. sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung haben (siehe auch Tabelle 3-4). Für diese Patientenpopulation existieren nur wenige Therapiemöglichkeiten, die hauptsächlich als präemptive Therapie nach dem Nachweis viraler DNA eingesetzt werden. Die einzigen zur CMV-Prophylaxe nach allo-HSCT zugelassenen Arzneimittel neben Letermovir sind Ganciclovir und CMVIG (7). Ein Nutzen der CMVIG ist bisher nicht nachgewiesen worden, weshalb ihre Anwendung nicht empfohlen wird (8, 9). Ganciclovir ist myelotoxisch, verursacht starke Nebenwirkungen bei den Patient:innen und verlangsamt den wichtigen Aufbau des Immunsystems nach einer allo-HSCT.

Mit Letermovir steht bereits seit fünf Jahren ein effektives und gut verträgliches Arzneimittel zur Prophylaxe für erwachsene CMV-seropositive Patient:innen nach einer allo-HSCT zur Verfügung, welches in der aktuellen ECIL-Leitlinie nun auch für pädiatrische Patient:innen mit empfohlen wird (10). Real-World-Evidenz zum Off-Label-Einsatz bei pädiatrischen Patient:innen verdeutlicht den bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf bei Kindern und Jugendlichen in der vorliegenden Therapiesituation (11-18).

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die eine Letermovir-Prophylaxe erhalten könnte, auf 147 - 219 pädiatrische Patient:innen für das Jahr 2025 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 oder aufgrund unerwünschter Ereignisse 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 (1-3).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Letermovir-Prophylaxe beginnt gemäß Fachinformation innerhalb der ersten 29 Tage (Tag 0-Tag 28) nach der allo-HSCT. Für die Durchführung einer allo-HSCT werden die Patient:innen ca. 7 Tage vor der Transplantation zur Konditionierung im Krankenhaus stationär

aufgenommen (19). 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.

In der Studie MK-8228-030 wurden 24 von 63 teilnehmenden pädiatrischen Patient:innen i. v. behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Teilnehmenden während der i. v. Behandlung stationär versorgt wurden. Die i. v. Applikation erfolgte im Median über einen Zeitraum von 20 Tagen. Die Dauer der i. v. Behandlung – und somit der stationären Versorgung – war patientenindividuell unterschiedlich und reichte von zwei bis 32 Tagen (5).

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 bei pädiatrischen Patient:innen ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Letermovir und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Da jedoch für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT bisher keine wirksame und gleichsam sichere prophylaktische Behandlungsoption zur Verfügung steht, kann davon ausgegangen werden, dass bei sehr vielen Patient:innen die Letermovir-Prophylaxe zum Einsatz kommen wird. Bereits vor der Zulassung von Letermovir zur Behandlung pädiatrischer Patient:innen wurde von der erfolgreichen Anwendung einer Letermovir-Prophylaxe in dieser Patientenpopulation berichtet (11-18). Diese Daten aus dem klinischen Behandlungsalltag bekräftigen den hohen, ungedeckten therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen Patient:innen in dieser Therapiesituation.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir (PREVYMIS®) (1-3).

Die Kosten für Letermovir entsprechen den an die IFA gemeldeten Preisen für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2025) und wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2024. 2024. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.02.2025]
5. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 24. 2023.
 6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
 7. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: September 2022.
 8. Ruutu T, Ljungman P, Brinch L, Lenhoff S, Lonnqvist B, Ringden O, et al. No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. Bone Marrow Transplant. 1997;19(3):233-6.
 9. Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.). Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (Version 2.0, aktualisiert August 2024). S2k-Leitlinie. AWMF Registernummer 093-002. 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie_2024-12.pdf. [Zugriff am: 03.02.2025]
 10. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). CMV recommendations ECIL-10. final. 2024. Verfügbar unter: https://www.ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/Recommendation_slides_ECIL_10_CMV_working_group_final_.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
 11. Cesar T, Le MP, Klifa R, Castelle M, Fournier B, Levy R, et al. Letermovir for CMV Prophylaxis in Very High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients for Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2023;44(1):6.
 12. Galaverna F, Baccelli F, Zama D, Tridello G, Masetti R, Soncini E, et al. Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). Bone Marrow Transplant. 2024;59(4):505-12.
 13. Chen TT, David AP, Barthelmess EK, MacBrayne CE. Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2023;70(11):e30608.
 14. Daukshus NP, Cirincione A, Siver M, Mathew S, Kunvarjee B, Chan A, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2022;11(7):337-40.
 15. Korholz KF, Fuller MA, Hennies M, Holterhus M, Hagedorn S, Ahlmann M, et al. Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients. Paediatr Drugs. 2023;25(2):225-32.
 16. Richert-Przygonska M, Jaremek K, Debski R, Konieczek J, Lecka M, Dziedzic M, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Children After Hematopoietic Cell Transplantation. Anticancer Res. 2022;42(7):3607-12.

17. Kuhn A, Puttkammer J, Madigan T, Dinnes L, Khan S, Ferdjallah A, et al. Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(1):62 e1- e4.
18. Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letermovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported data. *Acta Haematologica Polonica.* 2023;54(1):31-5.
19. Engelhardt M. Das Blaue Buch - Teil VI Allogene Konditionierungs-Protokolle. 2017.

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 Letermovir 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

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

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 das Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

HSCT

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

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

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die entweder als eine 480-mg-Tablette oder zwei 240-mg-Tabletten genommen werden kann.

Für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindesten 15 kg bis unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 240 mg einmal täglich, die als eine 240-mg-Tablette genommen werden kann (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Für pädiatrische Patienten, die keine Tabletten schlucken können, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 15 kg bis unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn orales Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin gegeben wird, sollte die Letermovir-Dosis auf 120 mg einmal täglich reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Für Patienten, die eine Dosis von 120 mg benötigen, finden Sie Informationen zur Dosierung in der Fachinformation von Letermovir Granulat im Beutel.

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Dosis Letermovir auf 120 mg einmal täglich reduziert werden.
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir abgesetzt, sollte die nächste Letermovir-Dosis auf 240 mg einmal täglich erhöht werden.
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von Letermovir erforderlich.

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis von Letermovir nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls dies nicht bemerkt wird, 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 die verordnete Dosis.

Granulat im Beutel

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

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 das Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

HSCT

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

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

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich, die mit vier Beuteln mit je 120 mg angewendet werden kann.

Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Dosis von Letermovir auf 240 mg einmal täglich reduziert werden.

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlenen Dosen von Letermovir für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Letermovir sollte einmal täglich angewendet werden.

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, können Letermovir Filmtabletten angewendet werden. Informationen zur Dosierung von Letermovir Filmtabletten finden Sie in der Fachinformation.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn orales Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Letermovir-Dosis reduziert werden, wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir eingeleitet, sollte die nächste Letermovir-Dosis der täglichen oralen Dosis entsprechen, die zusammen mit Ciclosporin angewendet wird (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
- Wird Ciclosporin nach dem Beginn der Behandlung mit Letermovir abgesetzt, sollte die nächste Letermovir-Dosis der täglichen oralen Dosis entsprechen, die ohne Ciclosporin angewendet wird (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).
- Wird die Ciclosporin-Dosierung aufgrund von zu hohen Ciclosporin-Spiegeln vorübergehend unterbrochen, ist keine Dosisanpassung von Letermovir erforderlich.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Letermovir Granulat im Beutel ohne oder mit Ciclosporin bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg

Körpergewicht	Gabe ohne Ciclosporin		Gabe mit Ciclosporin	
	Orale Tagesdosis	Anzahl der Letermovir Beutel einmal täglich	Orale Tagesdosis	Anzahl der Letermovir Beutel einmal täglich
15 kg bis unter 30 kg	240 mg	Zwei 120 mg Beutel	120 mg	Ein 120 mg Beutel
7,5 kg bis unter 15 kg	120 mg	Ein 120 mg Beutel	60 mg	Drei 20 mg Beutel
5 kg bis unter 7,5 kg	80 mg	Vier 20 mg Beutel	40 mg	Zwei 20 mg Beutel

Vergessene Dosis

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass eine vergessene Dosis Letermovir nachgeholt werden muss, sobald dies bemerkt wird. Falls dies nicht bemerkt wird, 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.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Letermovir ist auch für die orale Anwendung (240-mg- und 480-mg-Filmtabletten und 20 mg und 120 mg Granulat im Beutel) erhältlich.

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 oder das Letermovir Granulat im Beutel.

HSCT

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

Eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir, die über 100 Tage nach HSCT hinausgeht, kann für manche Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit

der Anwendung von Letermovir über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

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

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

Pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Die empfohlenen Dosen von Letermovir für pädiatrische Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Letermovir sollte einmal täglich gegeben werden.

Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg, die eine HSCT erhalten haben

Wenn intravenöses Letermovir gleichzeitig mit Ciclosporin gegeben wird, ist keine Anpassung der Letermovir-Dosis erforderlich, wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe auch Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Letermovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ohne oder mit Ciclosporin bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg

Körpergewicht	Intravenöse Tagesdosis mit oder ohne Ciclosporin
15 kg bis unter 30 kg	120 mg
7,5 kg bis unter 15 kg	60 mg
5 kg bis unter 7,5 kg	40 mg

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte sie dem Patienten so schnell wie möglich gegeben werden. Wenn es Zeit für die nächste Dosis ist, sollte die vergessene Dosis ausgelassen und mit

dem gewohnten Dosierungsschema fortgefahren werden. Verdoppeln Sie nicht die nächste Dosis oder geben Sie nicht mehr als die vorgeschriebene Dosis.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersgemäße Dosisanpassung von Letermovir 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 von Letermovir erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird Letermovir 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 Letermovir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Letermovir 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation). Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) oder bei kleinen Kindern (unter 2 Jahren), die PREVYMIS erhalten, könnte eine Kumulation von Hydroxypropylbetadex auftreten. Die Serum-Kreatinin-Spiegel sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Wenn möglich sollte eine intravenöse Anwendung nicht länger als 4 Wochen dauern.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir bei HSCT-Patienten mit einem Gewicht unter 5 kg sowie von Patienten mit einer Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

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, da dazu keine Untersuchungen durchgeführt wurden.

Granulat im Beutel

Orale Anwendung (durch Einnahme oder über eine enterale Ernährungssonde).

Geben Sie Letermovir Granulat oral gemischt mit 1-3 Teelöffeln mit weicher Nahrung oder über eine nasogastrale Sonde (NG-Sonde) oder eine perkutane Magensonde (PEG-Sonde) (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Nicht zerdrücken oder kauen, da dazu keine Untersuchungen durchgeführt wurden. Nach der Einnahme kann weiter Nahrung oder eine Mahlzeit verzehrt werden.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nur zum intravenösen Gebrauch.

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

Letermovir 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.

Letermovir darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Nach der Verdünnung sollte Letermovir 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)

Überwachung der CMV-DNA bei HSCT-Empfängern

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

Risiko von Nebenwirkungen oder verminderter therapeutischer Wirkung durch Arzneimittelwechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung von Letermovir 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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) 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

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 (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) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und 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

Tabletten/Granulat im Beutel

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/pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***Natrium***

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg (2 mmol) Natrium pro 480-mg-Durchstechflasche, entsprechend 2,30% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Cyclodextrin

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 40-mg-Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 450 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 60-mg-Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 900 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 120-mg-Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 1 800 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 240-mg-Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 3 600 mg Hydroxypropylbetadex (Cyclodextrin) pro 480-mg-Dosis.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**Allgemeine Informationen über Unterschiede in der Exposition zwischen den verschiedenen Therapieregimen mit Letermovir**

- Die geschätzte Letermovir-Plasmaexposition ist unterschiedlich, abhängig vom gewählten Dosierungsregime (siehe Tabelle in Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher sind die klinischen Auswirkungen der Letermovir-Wechselwirkungen abhängig vom gewählten Letermovir-Therapieregime und davon, ob Letermovir mit Ciclosporin kombiniert wird oder nicht.
- Die Kombination von Ciclosporin und Letermovir kann zu stärker ausgeprägten oder zusätzlichen Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel führen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Letermovir (siehe Tabelle 1 der Fachinformation (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)).

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 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 Letermovir (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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)).

- Beispiele für starke Induktoren sind Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, 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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel) und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

Zusätzliche Wirkungen anderer Arzneimittel auf Letermovir, die bei einer Kombination mit Ciclosporin relevant sind***Inhibitoren von OATP1B1 oder 3***

Die gemeinsame Anwendung von Letermovir mit Inhibitoren der OATP1B1/3-Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. Bei gemeinsamer Anwendung von Letermovir und Ciclosporin (einem potenten OATP1B1/3-Inhibitor) wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg eine einmal tägliche Dosis von 240 mg Letermovir empfohlen (siehe Tabelle 1 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) sowie Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Tabletten und Granulat im Beutel

Wenn orales Letermovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis reduziert werden (siehe

Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation) Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von anderen OATP1B1/3-Inhibitoren mit Letermovir und Ciclosporin.

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wenn intravenöses Letermovir bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg gleichzeitig mit Ciclosporin angewendet wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 2 und 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 Letermovir mit oralem Midazolam (ein CYP3A-Substrat) führt zu 2-bis 3-fach erhöhten Plasmakonzentrationen von Midazolam. Die Anwendung von Letermovir 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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)). 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 Letermovir 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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)). 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 Letermovir 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 Letermovir 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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)).

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 (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)). 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 Letermovir kann die Plasmakonzentrationen gemeinsam angewendeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch 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 Letermovir Dosisanpassungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln durchgeführt werden, sollten nach Beendigung der Anwendung von Letermovir die Dosen wieder neu angepasst werden. Eine Dosisanpassung kann auch bei einem Wechsel der Art der Anwendung oder des Immunsuppressivums erforderlich sein.

Details zu den Wechselwirkungen sind in Tabelle 1 der Fachinformation (Tabletten) bzw. Tabelle 2 der Fachinformation (Granulat im Beutel und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) 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).

Letermovir 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 Letermovir 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Letermovir kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Studienteilnehmern wurden während der Behandlung mit Letermovir 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 Letermovir beim Menschen vor. In klinischen Phase-I-Studien erhielten 86 gesunde, erwachsene Studienteilnehmer über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen Letermovir 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 Letermovir. 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 Letermovir 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).

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-21: 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 gegebenenfalls 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: April 2025) und dem ‚EPAR – Risk management plan‘ entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. EU Risk Management Plan (RMP) for Letemovir. RMP Version number: 6.0. 2025.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I und II): PREVYMIS®. Stand: April. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-22 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 April 2025 (1-3).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial; SAS: Statistical Analysis Software								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend