

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 B

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

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..... | 17 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 17 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 26 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 32 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 33 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 37 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 38 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 38 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 46 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 46 |
| 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..... | 58 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 63 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 67 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 69 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 71 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 72 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 74 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 74 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 88 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 89 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 89 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 90 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 90 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 91 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 92 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 93 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.6 | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben | 94 |
| 3.6.1 | Referenzliste für Abschnitt 3.6..... | 95 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Übersicht zu klinischen Symptomen der CMV-Erkrankung in unterschiedlichen Patientengruppen..... | 20 |
| Tabelle 3-2: CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko in verschiedenen pädiatrischen Patientenpopulationen ohne den Einsatz einer antiviralen Prophylaxe | 21 |
| Tabelle 3-3: Risikoprofil erwachsener und pädiatrischer Patient:innen nach einer Nierentransplantation für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung..... | 22 |
| Tabelle 3-4: CMV-Infektions-/Reaktivierungsrisiko bei pädiatrischen Empfänger:innen eines Nierentransplantats in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in..... | 22 |
| Tabelle 3-5: Anzahl an pädiatrischen Nierentransplantationen in Deutschland aus der DRG-Analyse | 33 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 34 |
| Tabelle 3-7: Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen in Deutschland aus der DRG-Analyse, zudem der Anteil der Hochrisikopopulation [D+/R-] sowie der Anteil der GKV-Versicherten | 36 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 37 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-10: Empfohlene tägliche Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe)..... | 50 |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 53 |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 58 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die orale Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in..... | 60 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die i. v. Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in..... | 61 |
| Tabelle 3-15: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Valganciclovir pro Patient:in .. | 62 |
| Tabelle 3-16: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ganciclovir pro Patient:in | 63 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| 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) | 90 |
| Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 92 |
| 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..... | 95 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV | 18 |
| 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 Zielpopulation | 35 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Abs. | Absatz |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome (Akquiriertes Immundefizienz-Syndrom) |
| allo-HSCT | Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation) |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANC | Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl) |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein) |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| Clcr | Kreatinin-clearance |
| ClcrS | Kreatinin-clearance nach Schwartz |
| 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) |
| DSO | Deutsche Stiftung Organtransplantation |
| ds | Doppelsträngig |
| DVV | Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| 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 |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| EURD | European Union Reference Dates (festgelegte Stichtage der Europäischen Union) |
| gB | Glykoprotein B |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) |
| G-DRG | German Diagnosis-Related Group (deutsche diagnosebezogene Fallgruppen) |
| GfV | Gesellschaft für Virologie |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GPN | Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie |
| GvHD | Graft-versus-Host Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) |
| HCMV | Humanes Cytomegalievirus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HMG-CoA | 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A |
| HSCT | Hematopoietic Stem Cell Transplantat (hämatopoetische Stammzelltransplantation) |
| 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 |
| KG | Körpergewicht |
| KHEntgG | Krankenhausentgeltgesetz |
| KOF | Körperoberfläche |
| LPFV | Last Patient First Visit |
| LPI | Last Patient In |
| MAH | Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) |
| mg | Milligramm |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ml | Milliliter |
| µl | Mikroliter |
| mTOR | Mammalian Target of Rapamycin |
| MwSt. | Mehrwertsteuer |
| 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 |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| R | Recipient (Empfänger:in) |
| R+ | Recipient+ (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin) |
| R- | Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin) |
| 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 |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| z. B. | Zum Beispiel |
| 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)-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (1-3), nachfolgend CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] genannt.

Die Zulassung für das hier vorliegende Anwendungsgebiet erfolgte am 25. April 2025 (Dossierkodierung B) gemeinsam mit der Zulassung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantat [HSCT] mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat) (Dossierkodierung A).

Aufgrund der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender:in (Donor, D) erhalten haben [D+/R-] (2023-12-15-D-999) werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die pädiatrischen Empfänger:innen betrachtet.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen

Vergleichstherapie (zVT) „Ganciclovir oder Valganciclovir“ für die unter Anwendungsgebiet B 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).

In der Niederschrift stellt der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet B Folgendes fest: „In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für CMV-seronegative Empfänger [R-] im Alter von 0 bis < 18 Jahren nach Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+], für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung angezeigt ist, eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zVT festgelegt. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.“

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. Beispiel 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.

Gemäß der Leitlinie wird empfohlen, dass nach Nierentransplantation in Hochrisikokonstellationen, also bei CMV-seronegativen Empfängern und CMV-seropositiven Spendern, eine Prophylaxe oder ggf. eine präemptive Strategie (mit engmaschigen Monitoring) durchgeführt werden. Als medikamentöse Therapieoptionen werden für die Prophylaxe die zugelassenen Wirkstoffe Ganciclovir und Valganciclovir vorrangig empfohlen, wobei ein Wechsel zwischen beiden Substanzen jederzeit möglich sei. Die Empfehlungen unterscheiden nicht zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen, allenfalls kann eine Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen notwendig sein. Beide Wirkstoffe werden als gleichermaßen zweckmäßig angesehen. Das außerdem für Jugendliche zugelassene Valaciclovir ist laut Leitlinie bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung von Ganciclovir und Valganciclovir unterlegen. CMV-spezifische Immunglobuline sind bei asymptomatischen Patienten für die Prophylaxe einer CMV-Infektion zugelassen, werden jedoch nicht in der Leitlinie empfohlen. Valaciclovir und CMV-spezifische Immunglobuline werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für CMV-seronegative Empfänger [R-] im Alter von 0 bis < 18 Jahren nach Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+], für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung angezeigt ist, eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige

Vergleichstherapie festgelegt. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.

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

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.

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

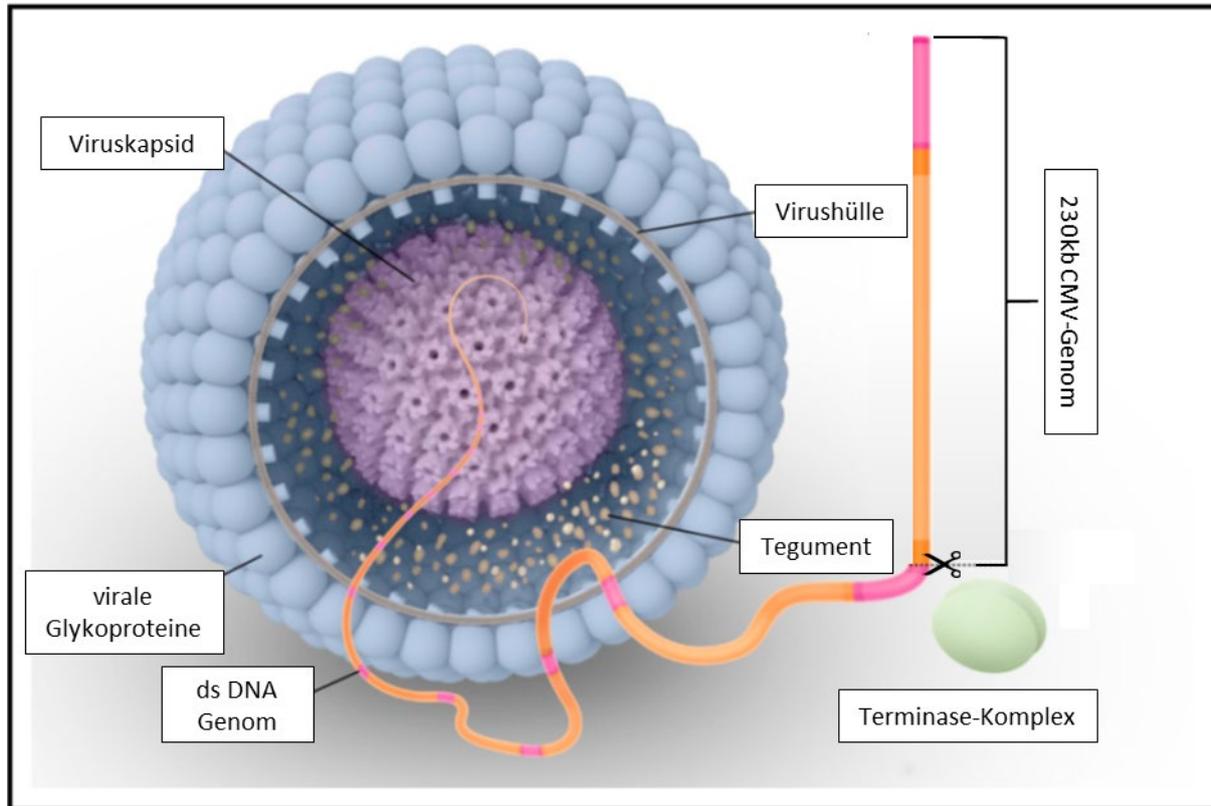


Abbildung 1: Schematische Darstellung von CMV

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

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

Quelle: Modifiziert nach (6)

Es gibt nur einen CMV-Serotyp, allerdings liegen verschiedene Virusisolate (sog. Virusstämme) vor, die sich genotypisch unterscheiden und gegen die unterschiedliche Antikörper gebildet werden. Die klinische Bedeutung unterschiedlicher CMV-Stämme für z. B. die Pathogenität ist bisher noch nicht geklärt. Häufig sind Patient:innen allerdings mit verschiedenen CMV-Genotypen infiziert (2, 7). Die Pathogenese und Manifestation der CMV-Erkrankung ist bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ähnlich (8).

Die CMV-Infektion und die CMV-Erkrankung

CMV wird meistens früh im Leben erworben, in der Zeit der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter (9). 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 (2). Zudem kann eine kongenitale CMV-Infektion in utero erfolgen. Die Inkubationszeit nach einer Primärinfektion liegt bei ca. vier bis sechs Wochen. Diese verläuft bei immunkompetenten Patient:innen ohne, oder nur mit sehr unspezifischen, Grippe-ähnlichen Symptomen (2).

Bei Herpesviren wird zwischen einer aktiven (lytischen) und latenten Infektion unterschieden, welche lebenslang bestehen bleibt (2, 10). 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 (4). 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 (1, 3, 4, 11-13). 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 allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 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 (1-3). Eine CMV-Reaktivierung ist bei Kindern und Erwachsenen bis heute ein Risikofaktor, der die Gesamtmortalität erhöht (14-18).

Die Bezeichnung CMV-Erkrankung bezieht sich bei Patient:innen mit solider Organtransplantation sowohl auf die beschriebene gewebeinvasive CMV-Endorganerkrankung als auch auf das CMV-Syndrom (19). Als CMV-Syndrom wird eine nachgewiesene CMV-Infektion mit anhaltendem Fieber (länger als zwei Tage), generellem Unwohlsein, Leukopenie und Thrombozytopenie sowie erhöhten Aminotransferasewerten bezeichnet (3, 20). 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 |
| AIDS: Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom; allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus Quelle: Modifiziert nach (1, 9) | |

CMV-Erkrankung bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats

CMV gilt als „Sensor“ für pathologische Veränderungen im Immunsystem des Wirts und wird bei kleinsten Verschiebungen aus der Latenz reaktiviert, weshalb vornehmlich immunsupprimierte Patient:innen von einer CMV-Reaktivierung und CMV-Erkrankung betroffen sind (3). Das CMV-Infektionsrisiko bzw. CMV-Reaktivierungsrisiko liegt nach einer Nierentransplantation bei pädiatrischen Empfänger:innen (Recipient, R) ohne eine antivirale Prophylaxe bei ca. 67 % (Tabelle 3-2). Unter den soliden Organtransplantationen machte die Nierentransplantation mit 2.122 von 3.646 insgesamt in Deutschland transplantierten Organen im Jahr 2023 mit 58 % den größten Anteil aus (21). Im Jahr 2022 betrafen 3,9 % der Neuanmeldungen für eine Nierentransplantation Kinder (bis 15 Jahre) (22). Pro Jahr werden ca. 120 pädiatrische Nierentransplantationen in Deutschland durchgeführt (23). Es gibt eine Vielzahl von Diagnosen, für die eine Transplantation der Niere indiziert sein kann. Die Hauptdiagnose bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patient:innen (bis 15 Jahre) war im Jahr 2022 die zystische Nierenkrankheit, gefolgt von der chronischen Nierenkrankheit und dem chronischen nephritischen Syndrom (21).

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: (24-30) | |

Risikofaktoren für eine CMV-Erkrankung

Infektionen im Allgemeinen führen zu 15-20 % der Todesfälle nach einer Nierentransplantation und stellen damit (nach kardiovaskulären Ereignissen) eine der Haupttodesursachen unter den Nierentransplantierten dar (31, 32). Generell ist die CMV-Infektion bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen eine der häufigsten Komplikationen nach einer Organtransplantation (33-35). Daher wird eine vorherige Bewertung des Risikos einer CMV-Infektion für die Empfänger:innen eines Nierentransplantats ausdrücklich empfohlen (36). Diese Einschätzung erfolgt durch die Bestimmung des CMV-Serostatus der Spender:innen als auch der Empfänger:innen. Bei positivem CMV-Serostatus der Spender:innen besteht die Gefahr, dass es nach der Transplantation zu einer CMV-Infektion auf Seiten der Empfänger:innen aufgrund einer Transmission des Virus durch das positive Organ kommt. Das höchste Risiko besteht für CMV-seronegative Empfänger:innen von CMV-seropositiven Spenderorganen [D+/R-] (Tabelle 3-3). Eine Primärinfektion stellt hierbei ein sehr hohes Risiko für eine CMV-Erkrankung dar, da bei den seronegativen Empfänger:innen [R-] keine CMV-spezifische Immunität existiert (37). Die Vermeidung einer D+/R- -Risikokonstellation ist bei einer Nierentransplantation aufgrund der begrenzt zur Verfügung stehenden Spenderorgane jedoch oft nicht möglich. Durch die vorherige Risikobestimmung können aber geeignete präventive Maßnahmen ergriffen werden (36, 38, 39). Auch bei CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] kann es zu einer CMV-Reaktivierung nach der Nierentransplantation oder – bei Erhalt von Organen von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] – zu einer CMV-Zweitinfektion mit einem anderen CMV-Serotyp kommen, diese sind klinisch aber weniger bedeutsam (40). Das geringste Risiko einer CMV-Infektion haben CMV-seronegative Empfänger:innen eines Transplantats von CMV-seronegativen Spender:innen [D-/R-] (Tabelle 3-3). In dieser Konstellation liegt die Häufigkeit einer CMV-Erkrankung ein Jahr nach der Transplantation bei ca. 1 % (36).

Tabelle 3-3: Risikoprofil erwachsener und pädiatrischer Patient:innen nach einer Nierentransplantation für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung

| Patientenpopulation | Risikofaktor |
|--|---|
| 1.) Patient:innen mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung | CMV-seronegative Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+/R-]: Gefahr einer CMV-Primärinfektion |
| 2.) Patient:innen mit mäßigem Risiko für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung | CMV-seropositive Empfänger:innen eines Nierentransplantats [D+/R+ und D-/R+]: Gefahr einer CMV-Reaktivierung oder -Reinfektion |
| 3.) Patient:innen mit geringem Risiko für eine CMV-Infektion/-Reaktivierung | CMV-seronegative Empfänger:innen eines Nierentransplantats von CMV-seronegativen Spender:innen [D-/R-]: Gefahr einer Primärinfektion beispielsweise durch Transfusionen |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quellen: (35, 36, 39, 40) | |

Pädiatrische Empfänger:innen haben bei einer Transplantation ein erhöhtes Risiko einer CMV-Infektion, da sie zum Zeitpunkt der Transplantation im Vergleich zu Erwachsenen häufig noch seronegativ sind und die Transplantationsrate von seropositiven Spender:innen [D+] zu seronegativen Empfänger:innen [R-] höher ist (28, 33, 41-43). Für die pädiatrische Hochrisikopopulation [D+/R-] wurde im Vergleich zu CMV-positiven Empfänger:innen [R+] ein 10-fach erhöhtes Risiko für eine CMV-Infektion beobachtet (siehe auch Tabelle 3-4). In retrospektiven Studien wurde beobachtet, dass 25-27 % der pädiatrischen Patient:innen mit D+/R -Konstellation trotz antiviraler Maßnahmen (mit Ganciclovir oder Valganciclovir-) eine symptomatische CMV-Erkrankung innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation entwickelten (41, 44).

Tabelle 3-4: CMV-Infektions-/Reaktivierungsrisiko bei pädiatrischen Empfänger:innen eines Nierentransplantats in Abhängigkeit vom CMV-Serostatus von Spender:in und Empfänger:in

| CMV-Serostatus von Spender:in (D) und Empfänger:in (R) ^a | CMV-Erkrankungsrisiko |
|---|-----------------------|
| D-/R- | 6,5 % |
| D-/R+ | 6,5 % |
| D+/R+ | 19 % |
| D+/R- | 68 % |
| a: 45,2 % der Patient:innen befanden sich unter Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in Quelle: (41) | |

Um eine akute Abstoßungsreaktion und einen möglichen Verlust des Transplantats zu verhindern, erhalten Empfänger:innen eines Nierentransplantats Immunsuppressiva. Die verwendeten Therapieschemata pädiatrischer Patient:innen sind ähnlich zu denen erwachsener

Patient:innen (45), unterscheiden sich jedoch abhängig vom Risikoprofil der Patient:innen und vom behandelnden Zentrum. Die gewählte immunsuppressive Therapie muss so eingestellt werden, dass eine akute Abstoßung verhindert wird, während ungewollte Nebenwirkungen, wie die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, so gering wie möglich gehalten wird (46). Allgemein hängt das Risiko für CMV-bezogene Komplikationen von der Art der immunsuppressiven Therapie ab (47). Besonders Lymphozyten-depletierende Immunsuppressiva erhöhen dabei die Inzidenz von CMV-Infektionen (46). Eine Induktionstherapie zur sofortigen Immunsuppression nach Transplantation mit anti-Thymozyten-Globulin erhöht das Risiko einer CMV-Infektion um 50 %, während Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper das Risiko nicht zu beeinflussen scheinen und Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie das Risiko sogar erniedrigen (47, 48). Daher werden zur Initialtherapie der Einsatz von Interleukin-2-Antagonisten und zur Erhaltungstherapie der Einsatz eines Calcineurininhibitors, bevorzugt Tacrolimus, empfohlen (49).

Insgesamt stellen damit der CMV-Serostatus und die Form der Immunsuppression, neben individuellen Charakteristiken der Empfänger:innen wie Alter, Komorbiditäten und genetischen Faktoren, die Hauptrisikofaktoren für eine CMV-Infektion und eine mögliche CMV-Erkrankung dar (37).

Direkte und indirekte Folgen einer CMV-Infektion

Die klinischen Manifestationen einer CMV-Infektion sind bei Erwachsenen und Kindern ähnlich (8, 29, 50). Eine klinisch relevante Replikation des Virus liegt bei einem Anstieg der CMV-DNA-Konzentration um mehr als 0,5 log₁₀ in aufeinanderfolgenden Proben vor (36). Entwickelt sich die CMV-Infektion zur CMV-Erkrankung, zeigt sich diese entweder als CMV-Syndrom (Grippe-ähnliche Symptome mit oder ohne Myelosuppression, einschließlich Leukopenie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie) oder als gewebeinvasive Endorganerkrankung, bei der häufig der Magen-Darm-Trakt betroffen ist, aber prinzipiell jedes Organsystem beeinträchtigt sein kann (19).

Des Weiteren kann eine CMV-Infektion und -Erkrankung auch indirekte Effekte haben, wie z. B. die Verschlechterung der Transplantatfunktion, akute oder chronische Abstoßung des Transplantats, eine infektionsbedingte Immunsuppression mit daraus folgenden zusätzlichen opportunistischen Infektionen und eine erhöhte Mortalität (33, 34, 40, 51). So konnte beispielsweise in einer pädiatrischen Studie ein Zusammenhang zwischen CMV-Replikation und Abstoßung oder Verlust des Transplantats bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats gezeigt werden (41). Grund für eine akute Abstoßung oder chronische Dysfunktion des Transplantats können immunologische Dysregulation bzw. systemische Inflammation oder auch lokale Gewebeschäden infolge der CMV-Infektion sein (51-53).

CMV-Behandlung

Weisen Spender:in und/oder Empfänger:in einen positiven CMV-Serostatus auf, erfolgt nach solider Organtransplantation standardmäßig eine prophylaktische oder präemptive Therapiestrategie (33, 36, 54). Sowohl die präemptive als auch die prophylaktische Therapie

verhindern effektiv eine symptomatische CMV-Erkrankung (55). Welche Strategie gewählt wird, muss von dem behandelnden Arzt im Einzelfall abgewogen werden (36).

Bei der präemptiven Strategie wird die CMV-Behandlung erst bei nachgewiesener Virusreplikation eingesetzt (36). Es gibt keinen eindeutig und verbindlich bestimmten Grenzwert für die Menge an viraler DNA, bei welcher die präemptive Therapie initiiert werden soll (20, 56). Eine engmaschige Überwachung der CMV-DNA im Blut ist daher die Grundvoraussetzung für die präemptive Therapie (33, 36, 54), was zuweilen jedoch eine sehr große organisatorische und logistische Hürde darstellt – besonders im ambulanten Setting. Wird der jeweils relevante Grenzwert überschritten, müssen die Wirkung des zur präemptiven Therapie eingesetzten Arzneimittels sowie mögliche Nebenwirkungen genau überwacht werden. Im ambulanten Setting sind dafür oft verschiedene Ärzt:innen verantwortlich, was den Koordinationsaufwand zusätzlich erhöht.

Bei der prophylaktischen Strategie wird bereits mit Beginn der Transplantation mit der Therapie begonnen (36). Besonders bei starker Immunsuppression kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt werden (36). Für Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit D+/R- -Konstellation stellt die Prophylaxe daher die bevorzugte Maßnahme zur Vermeidung einer CMV-Infektion dar (36). 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]) notwendig. Die Abgrenzung einer Primärinfektion von einer Reaktivierung ist nicht immer eindeutig möglich. Eine Primärinfektion liegt mit großer Wahrscheinlichkeit vor, wenn Anti-CMV-IgG- und Anti-CMV-IgM-Antikörper mit niedriger Avidität und niedrigem Antikörpertiter detektiert werden, sowie kein Nachweis von spezifischen CMV-Antikörpern gegen sogenannte späte virale Proteine (Glykoprotein B [gB]) erfolgt. Idealerweise liegt auch ein seronegatives Testergebnis innerhalb der letzten zwei Wochen vor. Hintergrund hierzu ist, dass nach der Primärinfektion zunächst wenig Anti-CMV-IgG- und -IgM-Antikörper mit geringer Bindungsstärke gebildet werden, und die spezifischen CMV-Antikörper gegen gB in der Regel erst nach ca. 100 Tagen nachweisbar werden. Hier bestehen aber große Unsicherheiten, da bei ca. 20 % aller Patient:innen nie Anti-CMV-gB-Antikörper nachweisbar sind (2, 9). 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 (36).

Eine aktive virale Infektion kann mittels Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR [quantitative oder qualitative Bestimmung viraler DNA]) oder mittels pp65-Test (qualitative Bestimmung des CMV-Phosphoproteins [pp]65) nachgewiesen werden. In der

Routinediagnostik spielt der pp65-Antigennachweis heute allerdings keine Rolle mehr. Die PCR hat sich zum Standardverfahren zum Nachweis von CMV-DNA entwickelt und dient als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer präemptiven Therapie mit Virostatika. Ein Schwachpunkt dieser Methode ist, dass es bisher keine einheitlich definierten Standards bzw. Schwellenwerte gibt, nach denen eine Entscheidung für eine präemptive Therapie getroffen wird. Meist wird nach den vom jeweiligen Zentrum definierten Werten entschieden (20, 56). 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 (36). 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 (33).

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 (57). 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) (58).

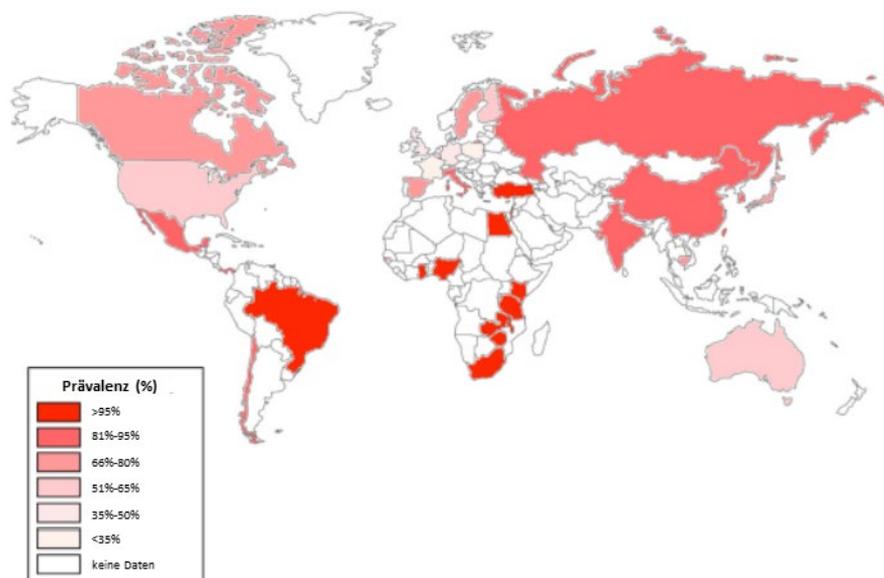


Abbildung 2: Weltweite CMV-Seroprävalenz (Jugendliche und Erwachsene zwischen 16 und 50 Jahren. Daten aus Studien publiziert zwischen 2005 und 2015)

CMV: Cytomegalievirus

Quelle: Modifiziert nach (59)

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 (58). 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.

Dem europäischen CERTAIN-Registers der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN) kann ein durchschnittlicher Anteil von 27,63 % CMV-seronegativer pädiatrischer Empfänger:innen eines CMV-seropositiven Spenderorgans [D+/R-] entnommen werden (28, 41).

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

Wie beschrieben, unterscheidet sich die CMV-Erkrankung bei Erwachsenen und CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], im Wesentlichen nicht.

Zielpopulation

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

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 (36). Zum Schutz vor einer Primärinfektion (insbesondere wichtig für CMV-seronegative Schwangere) stehen daher vornehmlich präventive Hygienemaßnahmen zur Verfügung. Der Arbeitskreis Blut des

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

„Generell wird zwischen der Prävention einer HCMV-Infektion bzw. -Erkrankung und der Behandlung einer manifesten HCMV-Erkrankung unterschieden. Die Prävention umfasst prophylaktische, die Virusreplikation supprimierende Maßnahmen. Prophylaktische Maßnahmen werden bei Patienten begonnen, bei denen Virus und Erkrankung nicht nachweisbar sind. Als pre-emptive treatment wird die Behandlung mit antiviralen Substanzen bei Patienten definiert, bei denen eine HCMV-Virämie, nicht jedoch eine manifeste Erkrankung diagnostiziert wurde“ (10).

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

In der aktuellen S2k-Leitlinie der GfV und DVV (36), dem Konsensus der Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren diverser Bundesländer (39) sowie internationalen Leitlinien (33, 60) wird der Einsatz von prophylaktischen und präemptiven Strategien nach solider Organtransplantation standardmäßig empfohlen, wenn Spender:in und/oder Empfänger:in einen positiven CMV-Serostatus aufweisen. Die Voraussetzung für eine präemptive Strategie ist dabei die Gewährleistung einer engmaschigen Überwachung der Virusvermehrung (33, 36, 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) für mindestens 3-4 Monate nach der Transplantation unerlässlich (36). Nach einer D+/R- -Nierentransplantation wird ein engmaschiges virologisches Monitoring sogar für eine Dauer von sechs Monaten empfohlen (36). Ganciclovir (intravenöse [i. v.] Applikation) und Valganciclovir (oral als Filmtablette oder Lösung) können nach solider Organtransplantation zur präemptiven Therapie angewendet werden. Allerdings weist Ganciclovir, wie auch Valganciclovir, erhebliche Nebenwirkungen, u. a. eine starke Myelotoxizität, auf und verursacht sehr häufig Neutropenien und häufig Leukopenien (61-63). Zur präemptiven Therapie wird bevorzugt die Anwendung von Valganciclovir empfohlen (33, 36). Eine begonnene präemptive Therapie wird für mindestens 14 Tage, oder bis keine CMV-DNA mehr nachweisbar ist, fortgeführt (33, 64).

Sowohl die präemptive als auch die prophylaktische Therapie verhindern effektiv eine symptomatische CMV-Erkrankung (55). Für den Fall, dass Spender:in und/oder Empfänger:in des Organtransplantats einen positiven CMV-Serostatus aufweisen und das CMV-Erkrankungsrisiko zusätzlich erhöht ist, beispielsweise durch starke Immunsuppression oder einer Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Erkrankung, wird die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt empfohlen (33).

Die CMV-Prophylaxe

Wie die präemptive Therapie wird die CMV-Prophylaxe in nationalen und internationalen Leitlinien nach einer Nierentransplantation für den Fall, dass Spender:in und/oder

Empfänger:in einen positiven CMV-Serostatus aufweisen, ausdrücklich empfohlen (33, 36). Besonders bei starker Immunsuppression kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt werden (36). Für Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit D+/R- -Konstellation stellt die Prophylaxe daher die bevorzugte Maßnahme zur Vermeidung einer CMV-Infektion dar (36). In einer großen pädiatrischen Studie, die den Einfluss einer Prophylaxe mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir auf die CMV-Infektion untersuchte, konnte gezeigt werden, dass insbesondere D+/R- -Patient:innen von einer Prophylaxe profitieren. Insgesamt wurde das Risiko einer CMV-Replikation unter der Prophylaxe um 64 % reduziert. Die Prophylaxe war darüber hinaus mit einem verbesserten Transplantatversagen-freien Überleben verbunden (41, 65, 66).

Die Dauer einer Prophylaxe wird vom Risiko für eine CMV-Infektion bestimmt, welches sich aus dem Serostatus von Spender:in und Empfänger:in ergibt (vgl. Tabelle 3-3 Abschnitt 3.2.1). Die empfohlene Dauer der Prophylaxe für Patient:innen mit einer D+/R- -Konstellation beträgt aktuell sechs Monate (36). Konkret wird die orale Gabe von Valganciclovir oder eine i. v. Gabe von Ganciclovir empfohlen. Alternativ können Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit D+/R- -Konstellation mit Letermovir behandelt werden (36). 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 (36). Allerdings treten durch die prophylaktische Behandlung häufiger toxische Effekte auf (36).

Von den beiden zur Prophylaxe einer CMV-Infektion nach Nierentransplantation bei pädiatrischen Patient:innen zugelassenen Arzneimitteln Ganciclovir und Valganciclovir (61-63) wird meist das oral als Filmtablette oder Lösung zu verabreichende Valganciclovir verwendet (33, 61, 67). Bei der Anwendung von Valganciclovir, wie auch bei der Anwendung von Ganciclovir, wurden u. a. schwere Neutropenien und Anämien sowie Knochenmarkversagen beobachtet, zudem stellen Leuko- und Thrombozytopenien häufige Nebenwirkungen dar (61-63). Auch unter realen klinischen Bedingungen in Deutschland traten unter der Behandlung mit Valganciclovir beispielsweise bei pädiatrischen D+/R- -Empfänger:innen einer Nierentransplantation Leukopenien, Thrombozytopenien, Neutropenien und erhöhte Laktatdehydrogenase-Spiegel als häufigste Nebenwirkungen auf (65, 67-69). Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen ist die optimale Dosierung von Valganciclovir für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe umstritten, oft ist eine Dosisanpassung oder das Absetzen der Therapie erforderlich (70).

Eine weitere zugelassene CMV-Prophylaxe bei pädiatrischen Transplantat-Empfänger:innen besteht in der Gabe von CMV-spezifischen Immunglobulinen (CMVIG) (71). Ein Nutzen ist allerdings nicht belegt, weshalb die Gabe von CMVIG nicht empfohlen wird (33, 36). Zudem ist für Jugendliche nach Organtransplantation als CMV-Prophylaxe Valaciclovir zugelassen (72). Valaciclovir ist bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung

von Ganciclovir und Valganciclovir unterlegen, weshalb die Gabe von Valaciclovir nach Organtransplantation nicht empfohlen wird (36).

Seit Ende 2023 steht mit Letermovir für erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] eine gut verträgliche und wirksame Prophylaxe einer CMV-Erkrankung zur Verfügung (73), die in der aktuellen S2k-Leitlinie der GfV und DVV für diese Patientengruppe als Alternative zu Valganciclovir und Ganciclovir empfohlen wird (36). In der pivotalen Zulassungsstudie MK-8228-002 bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] zeigte Letermovir eine gute Wirksamkeit und eine verbesserte Verträglichkeit gegenüber Valganciclovir. Insbesondere beim Auftreten von Leuko- und Neutropenien wurden deutliche Vorteile bei der Prophylaxe mit Letermovir festgestellt (74).

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

Immunsupprimierte Patient:innen sind generell einem erhöhten Risiko für eine, unter Umständen tödlich verlaufende, CMV-Infektion und -Erkrankung ausgesetzt. CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] sind dabei besonders gefährdet (siehe Tabelle 3-4). Bei CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] wird die CMV-Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie bevorzugt empfohlen (36). Für die pädiatrische Patientengruppe besteht insbesondere aufgrund der starken Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Arzneimittel Ganciclovir und Valganciclovir, die zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei pädiatrischen Patient:innen zugelassen sind, ein hoher Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung (61-63).

Deckung des Bedarfs an einer antiviralen CMV-Prophylaxe durch Letermovir

Bei pädiatrischen D+/R- -Empfänger:innen eines Nierentransplantats wird bevorzugt die CMV-Prophylaxe in Form des oral zu verabreichenden Valganciclovir eingesetzt (36). Diese kann effektiv eine CMV-Infektion und Erkrankung verhindern (55), jedoch häufig nicht in der idealen Dosierung eingesetzt werden. Das Auftreten von Neutropenien beispielsweise variiert bei pädiatrischen Empfänger:innen eines soliden Organtransplantats je nach Dosierung von Valganciclovir (69). Gerade bei pädiatrischen Patient:innen muss die Dosierung häufig reduziert werden (69, 70). Mehrere Studien zeigen, dass eine niedrigere Valganciclovir-Dosierung das Risiko eines klinischen Behandlungsversagens und der Entwicklung von Resistenzen erhöhen kann; so auch eine aktuelle Studie aus Deutschland (75). Schon die suboptimale Dosierung von Valganciclovir kann zu einem Versagen der Prophylaxe und der Entwicklung von Resistenzen führen, die routinemäßige Anwendung von geringdosiertem Valganciclovir wird daher nicht empfohlen (33).

Zu den häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen, welche während der Einnahme von Valganciclovir auftreten können, gehören hämatologische Reaktionen. Bei pädiatrischen

Patient:innen kann dadurch eine verstärkte hämatologische Überwachung erforderlich sein. Neben Anämien und Thrombozytopenien treten sehr häufig bzw. häufig Neutropenien und Leukopenien auf (61, 62). In einer retrospektiven pädiatrischen Studie nach solider Organtransplantation wurde beispielsweise bei 35,9 % der Patient:innen eine Neutropenie und bei 30,4 % der Patient:innen eine Leukopenie beobachtet (65). In einer randomisierten kontrollierten Studie mit pädiatrischen und erwachsenen Empfänger:innen einer Nierentransplantation wiesen 89 % aller Patient:innen unter Valganciclovir eine Leukopenie/Neutropenie auf; in 49 % der Fälle musste die Leukopenie/Neutropenie behandelt werden, u. a. mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) (68). In einer retrospektiven Registerstudie (N=129; CERTAIN-Register) mit pädiatrischen Patient:innen nach Nierentransplantation erlitten unter einer Ganciclovir/Valganciclovir-Prophylaxe 28 % der Patient:innen eine Leukopenie (Anzahl an weißen Blutzellen $< 4.000/\mu\text{l}$) sowie 16 % eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl [Absolute Neutrophil Count, ANC] $< 1.000/\mu\text{l}$) (28). Neben dem erhöhten Auftreten von Leukopenien/Neutropenien konnte zudem bei Kindern eine erhöhte Rate an Nierenschädigungen unter der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir beobachtet werden (67).

Leukopenien und/oder Neutropenien sind bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit einem erhöhten Risiko für Dosisanpassungen und Therapieabbrüche von Valganciclovir assoziiert. Außerdem ist das Risiko für Abstoßung, Transplantatverlust, Hospitalisierung, opportunistische Infektionen und Tod erhöht (76-80). Leukopenien und Neutropenien sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir und gefährden den Erfolg der Transplantation und das Überleben der Empfänger:innen. Dies lässt sich auch im Kontext des realen Klinikalltags in Deutschland bestätigen. Eine retrospektive Studie der Charité Berlin untersuchte das Langzeit-Überleben von 556 CMV-Hochrisiko-D+/R- Empfänger:innen einer Nierentransplantation, die im Zeitraum 2003-2019 an der Charité Berlin transplantiert wurden. Es wurde gezeigt, dass eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir die Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie bis Tag 730 nach Transplantation erhöhte. Eine Neutropenie war assoziiert mit einer signifikant höheren Rate an Dosisreduktionen von Valganciclovir und der begleitenden Immunsuppression, Wiedereinweisungen ins Krankenhaus, Transplantatabstoßung und -verlust. Die Entstehung einer Neutropenie stellt somit auch im deutschen Versorgungskontext ein relevantes Risiko für D+/R- Empfänger:innen einer Nierentransplantation dar (81).

Zusammenfassend ist die Durchführung einer durchgehenden CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir für Empfänger:innen eines Nierentransplantats insgesamt oft schwierig, da die Dosierung v. a. bei pädiatrischen Patient:innen eine Herausforderung ist und regelhaft zu Dosisreduzierungen führt (69, 70). Zudem muss das Auftreten von Leuko- und Neutropenien als mögliche Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden. Diese haben ebenfalls oft Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche der Prophylaxe sowie der Immunsuppression zur Folge (76, 82). Diese Unterbrechungen der CMV-Prophylaxe können CMV-Resistenzen hervorrufen, Unterbrechungen in der Immunsuppression können zum Verlust des Transplantats führen. Es besteht daher ein großer therapeutischer Bedarf für Arzneimittel zur CMV-Prophylaxe, welche eine CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen

Empfänger:innen [R-] von Nierentransplantaten von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] effektiv verhindern, insbesondere ohne myelotoxische Nebenwirkungen und mit geringer Resistenzentwicklung.

Mit Letermovir steht seit Ende 2023 ein neuer Wirkstoff für den Einsatz zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], zur Verfügung (73). Letermovir inhibiert den CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK), welcher für die virale DNA-Replikation erforderlich ist, indem er multiple Genomsequenzen an spezifischen Stellen in einzelne Genome schneidet (siehe hierzu auch Abbildung 1). Der VTK besitzt ausschließlich virale Funktionen, Proteine mit einer ähnlichen Funktion gibt es beim Menschen nicht. Deswegen besteht ein sehr geringes Risiko für Toxizitäten aufgrund der unerwünschten Hemmung von entsprechenden zellulären Funktionen beim Menschen (83). In Phase-II- und Phase-III-Studien wurde die gute Verträglichkeit von Letermovir bestätigt (74, 84, 85). In der pivotalen Zulassungsstudie MK-8228-002 für erwachsene CMV-seronegative Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+] zeigte Letermovir eine gute Wirksamkeit und eine verbesserte Verträglichkeit gegenüber Valganciclovir. Im Vergleich zu Valganciclovir zeigt Letermovir statistisch signifikante Vorteile bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, sowie der Entstehung von Leukopenien und Neutropenien. Dies ermöglicht mit Letermovir eine CMV-Prophylaxe ohne Risiko einer Myelo- und Nephrotoxizität, welche die Prophylaxe immunsupprimierter Nierentransplantat-Empfänger:innen bisher erschwerte. Bei gleichzeitig sehr guter Wirksamkeit erfüllt Letermovir die Erwartungen an eine neue Prophylaxe-Option sehr gut (74). Dies konnte auch für die Anwendung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach einer allo-HSCT gezeigt werden (83, 85, 86) und hat zu einem Paradigmenwechsel in diesem Anwendungsgebiet geführt, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (87, 88). Seit der Zulassung an verschiedenen Transplantationszentren erhobene Daten zeigen, dass die Anwendung von Letermovir nach Nierentransplantationen sowie nach Leber-, Herz- oder Lungentransplantation gut verträglich und sicher in der Anwendung ist und effektiv eine CMV-Erkrankung verhindert (89-92).

Fazit

Letermovir zeigt bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfänger:innen [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spender:innen [D+], welche ein erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung aufweisen, eine sehr gute Wirksamkeit, ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen. Für pädiatrische Patient:innen besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an einer Prophylaxe, die eine CMV-Erkrankung effektiv verhindert, mit geringer Resistenzentwicklung und insbesondere ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen.

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

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.

Letermovir wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (93-95).

Für eine Letermovir-Prophylaxe kommen daher grundsätzlich nur pädiatrische und erwachsene Patient:innen infrage, die eine Nierentransplantation 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-999) (96).

Zur Ableitung der pädiatrischen Zielpopulation wurden alle im diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis-Related Group, DRG)-System durchgeführten Nierentransplantationen 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 Nierentransplantation wurde die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Version 2024 des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen (97). Die OPS-Codes der Kategorie 5-555 und die DRG A171A und A17B repräsentieren eine Nierentransplantation. Anhand der Daten wurde für jede DRG die Anzahl der Fälle von pädiatrischen Patient:innen bestimmt, bei denen einer der oben angegebenen OPS-Codes verschlüsselt wurde. Für die Analyse der pädiatrischen Patient:innen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, wurden alle pädiatrischen Altersklassen ≤ 17 Jahren betrachtet.

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

Anzahl an Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen ab 40 kg in Deutschland

Aus der DRG-Analyse können Altersgruppen aber keine Gewichtskategorien abgeleitet werden. Im Median werden 40 kg Körpergewicht von Kindern mit ca. 11 Jahren erreicht ((98) S. 30/31). Aus der DRG-Analyse können näherungsweise Alterskategorien ab 10 Jahren ausgewählt werden, um die Anzahl an Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen

ab 40 kg in Deutschland zu schätzen. Es ergeben sich für die Jahre 2019-2023 die in Tabelle 3-5 berichteten Anzahlen an Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen ab 40 kg in Deutschland.

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

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|------|------|------|------|------|
| Anzahl an pädiatrischen Nierentransplantationen ab 40 kg (10-17 Jahre) | 59 | 40 | 53 | 64 | 61 |
| DRG: diagnosebezogene Fallgruppen Quellen: (99) | | | | | |

Die Diagnosen für eine Nierentransplantation sind sehr vielfältig. Im Jahr 2023 ergaben sich gemäß Tätigkeitsbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 17 Hauptdiagnosen (Mehrfachnennungen möglich) bei 99 Neuanmeldungen von Kindern (bis 15 Jahren) für die Warteliste für eine Nierentransplantation. Die fünf häufigsten Diagnosen (zystische und chronische Nierenkrankheit, nephrotisches Syndrom, Nierenagenesie und sonstige Reduktionsdefekte der Niere, angeborene obstruktive Defekte des Nierenbeckens und angeborene Fehlbildungen des Ureters) entfielen auf 75 Patient:innen (ca. 76 %). Am häufigsten wurde eine zystische Nierenkrankheit in 36 Fällen (ca. 36 %) diagnostiziert. (21).

Bei der Geschlechterverteilung der pädiatrischen Empfänger:innen einer Nierentransplantation ergeben sich aus der DRG-Analyse Anteile von in etwa einem Drittel Mädchen und zwei Dritteln Jungen (99).

Nach Zahlen aus der DRG-Analyse entsprachen die pädiatrischen Nierentransplantationen in Deutschland zwischen 2019-2023 etwa 4-5 % aller durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland (99). Die Verteilung der einzelnen Altersgruppen lässt sich ebenfalls den DRG-Daten entnehmen. Im Analysezeitraums 2019-2023 entfielen auf die 10-≤ 17-Jährigen jeweils etwa 60 % aller pädiatrischen Nierentransplantationen (99).

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®) | 15 ^a | 13 ^a |
| a: Die Herleitung der Zielpopulation und alle Annahmen sind dem folgenden Text und Tabelle 3-7 zu entnehmen. Die hier berichteten Zahlen repräsentieren eine Schätzung für das Jahr 2025. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (99) | | |

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 Zielpopulation auf Grundlage einer DRG-Analyse

Die Zielpopulation der CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird in drei Schritten wie in Abbildung 3 dargestellt hergeleitet.

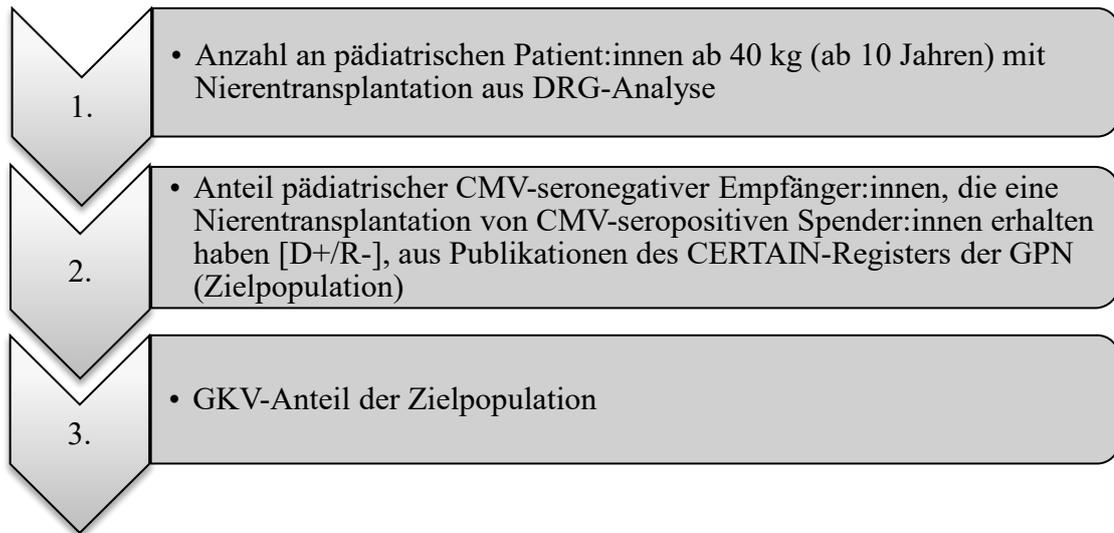


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Ableitung der Zielpopulation

CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; DRG: diagnosebezogene Fallgruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPN: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie; R: Empfänger:in

Quellen: (28, 41, 99, 100 S. 24)

1. Anzahl an pädiatrischen Patient:innen mit Nierentransplantation ab 40 kg aus DRG-Analyse

Aus der DRG-Analyse ergeben sich für die Jahre 2019-2023 zwischen 59 und 64 Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen ab 40 kg (ab 10 Jahren) in Deutschland (99). Die Anzahl durchgeführter Prozeduren unterliegt starken Schwankungen; es ist aber prinzipiell von eher gleichbleibenden Anzahlen auszugehen. Entsprechend wird mit der durchschnittlichen Anzahl an pädiatrischen Nierentransplantationen ab 40 kg für die Jahre 2019-2023 von 55 gerechnet (Tabelle 3-7).

2. Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] (Durchschnitt aus dem CERTAIN-Register)

Der Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen eines CMV-seropositiven Spenderorgans wird aus den Publikationen des CERTAIN-Registers der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN) entnommen. Hieraus ergibt sich ein durchschnittlicher Anteil von 27,63 % an CMV-seronegativen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] (28 - S. 923, 41- S. 864).

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 (100 - S. 24).

Unter Verwendung dieses Anteils an GKV-Versicherten kann angenommen werden, dass im Jahr 2025 13 CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], in der GKV versichert sind (siehe Tabelle 3-7).

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 3-7 entnommen werden.

Tabelle 3-7: Nierentransplantationen bei pädiatrischen Patient:innen in Deutschland aus der DRG-Analyse, zudem der Anteil der Hochrisikopopulation [D+/R-] sowie der Anteil der GKV-Versicherten

| | Anteil | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|--|--------------------|------|------|------|------|------|------|
| 1.) Anzahl an pädiatrischen Patient:innen mit Nierentransplantation, Durchschnitt aus der DRG-Analyse^a | Ø 2019- 2023 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| 2.) Anteil von 1.) an CMV-seronegativen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-]^b | 27,63 % | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 3.) Anteil von 2.) an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation^c | 88,04 % | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| <p>a: Die zukünftigen Patientenzahlen wurden unter Annahme gleichbleibender Patientenzahlen wie im Durchschnitt der Jahre 2019-2023 fortgeschrieben</p> <p>b: Der Anteil CMV-seronegativer Empfänger:innen eines CMV-seropositiven Spenderorgans wird aus den Publikationen des CERTAIN-Registers der GPN entnommen</p> <p>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</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; DRG: diagnosebezogene Fallgruppen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPN: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie; R: Empfänger:in</p> <p>Quelle: (99, 100 - S. 24)</p> | | | | | | | |

Einordnung der Patientenzahlen in frühere Verfahren im selben Anwendungsgebiet

Es liegen keine Beschlüsse zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], 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 und methodisch weitgehend nachvollziehbar“ bewertet. Im Fazit kam das IQWiG zu dem Schluss, dass die Patientenzahlen „in der Größenordnung plausibel“ sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Erwachsenenpopulation vorgelegten Patientenzahlen wurden vom G-BA in seinen Beschluss übernommen (96, 101). 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 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---------------------------|---------------------------------|
| Letermovir (PREVYMIS®) | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | Zusatznutzen nicht belegt | 13 |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R; Empfänger:in | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], konnte zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung kein Zusatznutzen belegt werden.

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 Peer-Review Journals, aktuelle deutsche Leitlinien oder deutsche Fachinformationen als Quellen verwendet. Die Hintergrundinformationen zu den zugrundeliegenden Diagnosen wurden dem Tätigkeitsbericht der DSO von 2023 entnommen (21). Angaben zu Daten des DRG-Systems wurden einer Analyse von MSD entnommen (99). Datenquelle für diese Analyse war der G-DRG-Browser des InEK, basierend auf der Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG. Zur Identifikation der Nierentransplantation wurde die OPS-Version 2024 BfArM herangezogen (97).

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. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Zytomegalievirus-Infektion - 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.
3. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1673-80.
4. Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. (Hrsg.). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge 2007.
5. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Humanes Cytomegalievirus (HCMV) - Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010;53(9):973-83. Humanes Cytomegalievirus (HCMV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.
6. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood.* 2016;128(23):2624-36.
7. Smith C, Brennan RM, Tey SK, Smyth MJ, Burrows SR, Miles JJ, et al. Coinfection with Human Cytomegalovirus Genetic Variants in Transplant Recipients and Its Impact on Antiviral T Cell Immune Reconstitution. *J Virol.* 2016;90(16):7497-507.
8. 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.
9. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).
10. 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.
11. Goodrum F, Caviness K, Zagallo P. Human cytomegalovirus persistence. *Cell Microbiol.* 2012;14(5):644-55.
12. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses.* 2014;6(6):2242-58.
13. Poole E, Sinclair J. Sleepless latency of human cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):421-9.
14. 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.
15. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-38.
16. 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.

17. 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.
18. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int.* 2004;66(1):329-37.
19. 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.
20. 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.
21. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. 2023. Verfügbar unter: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202023.pdf>. [Zugriff am: 26.02.2025]
22. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. 2022. Verfügbar unter: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202022.pdf>. [Zugriff am: 26.02.2025]
23. Tönshoff B. Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen. 2019. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatric/nierentransplantation-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_246. [Zugriff am: 26.02.2025]
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):151-69.
30. 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.

31. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2002;73(12):1923-8.
32. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(4):1193.
33. 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.
34. Balani SS, Sadiq S, Jensen CJ, Kizilbash SJ. Prevention and management of CMV infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Front Pediatr*. 2023;11:1098434.
35. Onpoaree N, Sanpavat A, Sintusek P. Cytomegalovirus infection in liver-transplanted children. *World J Hepatol*. 2022;14(2):338-53.
36. 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]
37. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:93-106.
38. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017;101(8S Suppl 1):S1-s109.
39. Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens. MANUAL zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende, 3. Auflage - Stand: 16.10.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://d-t-g-online.de/images/Tx-Manual/Version%202023/TX-Manual-Gesmatdokument%202023.pdf>. [Zugriff am: 19.02.2025]
40. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010;70(8):965-81.
41. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Dello Strologo L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation*. 2016;100(4):862-70.
42. Verma Y, Gupta E, Kumar N, Hasnain N, Bhadoria AS, Pamecha V, et al. Earlier and higher rates of cytomegalovirus infection in pediatric liver transplant recipients as compared to adults: An observational study. *J Lab Physicians*. 2018;10(2):221-5.
43. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014;14 Suppl 1:11-44.
44. Fijo-Lopez-Viota J, Espinosa-Roman L, Herrero-Hernando C, Sanahuja-Ibanez MJ, Vila-Santandreu A, Praena-Fernandez JM. Cytomegalovirus and paediatric renal transplants: is this a current issue? *Nefrologia*. 2013;33(1):7-13.
45. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special Considerations in Pediatric Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):398-404.

46. Yabu JM, Vincenti F. Kidney transplantation: the ideal immunosuppression regimen. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(4):226-33.
47. Hellemans R, Abramowicz D. Cytomegalovirus after kidney transplantation in 2020: moving towards personalized prevention. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(5):810-6.
48. Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd004759.
49. Türk TR, Witzke O, M. Z. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern - Deutsche Übersetzung. 2010. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11560-009-0369-6.pdf?pdf=button>. [Zugriff am: 26.02.2025]
50. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses.* 2021;13(10).
51. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;98(9):1013-8.
52. Freeman RB, Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2453-8.
53. Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, Hirsch HH, Garzoni C, van Delden C, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2402-10.
54. 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.
55. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2134-43.
56. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
57. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034.
58. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
59. 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.
60. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
61. Glenmark Arzneimittel GmbH. Fachinformation Valganciclovir Glenmark 450 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2023.
62. Panacea Biotec Germany GmbH. Fachinformation Valgapan® (Valganciclovir) Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Stand: September 2024.

63. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Ganciclovir Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2019.
64. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012;93(1):61-8.
65. Foca M, Demirhan S, Munoz FM, Valencia Deray KG, Bocchini CE, Sharma TS, et al. Multicenter Analysis of Valganciclovir Prophylaxis in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(7):ofae353.
66. Downes KJ, Sharova A, Boge CLK, Vader D, Mitrou M, Hayes M, et al. CMV infection and management among pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2022;26(3):e14220.
67. Hayes M, Boge CLK, Sharova A, Vader D, Mitrou M, Galetaki DM, et al. Antiviral toxicities in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3012-20.
68. Verghese PS, Evans MD, Hanson A, Hathi J, Chinnakotla S, Matas A, et al. Valacyclovir or valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis: A randomized controlled trial in adult and pediatric kidney transplant recipients. *J Clin Virol*. 2024;172:105678.
69. Patel A, Le K, Panek N. Evaluation of valganciclovir's neutropenia risk in pediatric solid organ transplant recipients utilizing two dosing regimens. *Pediatr Transplant*. 2024;28(2):e14714.
70. Valencia Deray KG, Danziger-Isakov LA, Downes KJ. Current and Emerging Antiviral Agents in the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus in Pediatric Transplant Recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(Supplement_1):S14-S21.
71. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: September 2022.
72. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation: Valtrex® 500 mg Filmtabletten (Valaciclovir) Stand der Information: Dezember. 2022.
73. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - PREVYMIS - International non-proprietary name: letermovir - Procedure No. EMEA/H/C/004536/II/0033/G. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevymis-h-c-004536-ii-0033-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
74. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(1):33-42.
75. Trappe M, Affeldt P, Grundmann F, Kann M, Koehler FC, Muller RU, et al. Five-year single-center analysis of cytomegalovirus viremia in kidney transplant recipients and possible implication for novel prophylactic therapy approaches. *Transpl Infect Dis*. 2024;26(1):e14233.
76. Brar S, Berry R, Raval AD, Tang Y, Vincenti F, Skartsis N. Outcomes among CMV-mismatched and highly sensitized kidney transplants recipients who develop neutropenia. *Clin Transplant*. 2022;36(4):e14583.
77. Hurst FP, Belur P, Nee R, Agodoa LY, Patel P, Abbott KC, et al. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States Renal Data System. *Transplantation*. 2011;92(1):36-40.

78. Mavrakanas TA, Fournier MA, Clairoux S, Amiel JA, Tremblay ME, Vinh DC, et al. Neutropenia in kidney and liver transplant recipients: Risk factors and outcomes. *Clin Transplant*. 2017;31(10).
79. Ingold L, Halter J, Martinez M, Amico P, Wehmeier C, Hirt-Minkowski P, et al. Short- and long-term impact of neutropenia within the first year after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2021;34(10):1875-85.
80. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Vincenti F. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of observational studies. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(1):e14000.
81. Münch J, Avaniadi P, v. Hoerschelmann E, Naik M, Budde K, Halleck F, editors. Valganciclovir Prophylaxis In CMV High-risk Transplant Recipients: Implications For Neutropenia And Kidney Graft Survival. *ESOT Congress*; 2023; Athen.
82. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008;22(6):822-8.
83. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letermovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):235-41.
84. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020;135(19):1619-29.
89. Saullo JL, Baker AW, Snyder LD, Reynolds JM, Zaffiri L, Eichenberger EM, et al. Cytomegalovirus prevention in thoracic organ transplantation: A single-center evaluation of letermovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(4):508-15.
90. Jorgenson MR, Kleiboeker H, Garg N, Parajuli S, Mandelbrot DA, Odorico JS, et al. Letermovir conversion after valganciclovir treatment in cytomegalovirus high-risk abdominal solid organ transplant recipients may promote development of cytomegalovirus-specific cell mediated immunity. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(1):e13766.
91. Aryal S, Katugaha SB, Cochrane A, Brown AW, Nathan SD, Shlobin OA, et al. Single-center experience with use of letermovir for CMV prophylaxis or treatment in thoracic organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13166.
92. Golob S, Batra J, DeFilippis EM, Uriel M, Carey M, Gaine M, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14808.
93. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.

94. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
95. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.
96. 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 (neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplantation) vom 6. Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6634/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-999_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.02.2025]
97. 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]
98. 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]
99. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
100. 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]
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Nierentransplantation) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-137. Version: 1.0. Stand: 07.03.2024. IQWiG-Berichte – Nr. 1741. DOI: 10.60584/A23-137. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7323/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Letermovir_D-999.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 3-9 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 3-9: 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 (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Letermovir | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | <p><u>Ohne Ciclosporin-Gabe:</u> <i>Körpergewicht</i> ≥ 40 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)</p> <p><u>Mit begleitender Ciclosporin-Gabe:</u> <i>Körpergewicht</i> ≥ 40 kg 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)</p> <p>Die Anwendung soll 0-7 Tage nach Transplantation der Niere beginnen und bis Tag 200 erfolgen. Die i. v. Infusion erfolgt über einen</p> | 1 prophylaktische Maßnahme je Nierentransplantation | Gesamt: 194-201 Tage je prophylaktische Maßnahme | Gesamt: 194-201 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) |
|--|---|---|--|---|--|
| | | Zeitraum von insgesamt etwa 60 Minuten (1-3). | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Valganciclovir | CMV-negative Erwachsene und Kinder (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem/einer CMV-positiven Spender:in erhalten haben | <p><i>Kinder (ab der Geburt) und Jugendliche ≤ 16 Jahre</i></p> <p>Patientenindividuell unterschiedlich (einmal tägliche Dosis basierend auf der KOF sowie der C_{cr})</p> <p><i>> 16 Jahre:</i></p> <p>Erwachsenendosis: einmal täglich 900 mg entsprechend zwei 450-mg-Filmtabletten bzw. 2 × 9 ml einer 50 mg/ml-Lösung zum Einnehmen</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen soll die Anwendung innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und für 200 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahren soll die Prophylaxe bis zum Tag 100 fortgeführt werden. Es kann eine verlängerte</p> | 1 prophylaktische Maßnahme je Nierentransplantation | Gesamt: 191-201 Tage je prophylaktische Maßnahme | Gesamt: 191-201 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) |
|--|--|--|--|---|---|
| | | Gabe bis zum Tag 200 erfolgen. Im Falle der Nierentransplantation mit D+/R- - Konstellation wird die Durchführung der CMV-Prophylaxe bis zum Tag 200 nach der Transplantation empfohlen (4-6). | | | |
| Ganciclovir | Patient:innen mit arzneimittel-induzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) ab der Geburt | <p><i>Ab Geburt bis ≤ 16 Jahre:</i></p> <p>Patientenindividuell unterschiedlich (einmal tägliche Dosis basierend auf der KOF sowie der Clcr)</p> <p><i>> 16 Jahre:</i></p> <p>5 mg/kg KG als i. v. Infusion über eine Stunde, einmal täglich an 7 Tagen pro Woche oder 6 mg/kg KG einmal täglich an 5 Tagen pro Woche.</p> <p>Die Dauer der Allgemeinprophylaxe richtet sich nach dem Risiko einer CMV-Erkrankung. Lokale Behandlungsleitlinien sollten</p> | 1 prophylaktische Maßnahme je Nierentransplantation | Patientenindividuell unterschiedlich: 137-201 Tage ^a je prophylaktische Maßnahme | Patientenindividuell unterschiedlich: 137-201 Tage ^a 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) |
|---|---|----------------------|--|---|--|
| | | beachtet werden (7). | | | |
| <p><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></p> <p>a: Da die Dauer der Anwendung von Ganciclovir patientenindividuell unterschiedlich sein kann, wird für die Kostendarstellung analog die Dauer zu Valganciclovir dargestellt. Bei einer Behandlung an sieben Tagen die Woche wird somit von einer jährlichen Behandlungsdauer von 191-201 Tagen ausgegangen. Bei einer Behandlung an fünf Tagen die Woche ergibt sich eine jährliche Behandlungsdauer von 137-144 Tagen. Insgesamt wird für die Anwendung von Ganciclovir eine jährliche Behandlungsdauer von 137-201 Tagen zugrunde gelegt.</p> <p>Clcr: Kreatinin-clearance; CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; ml: Milliliter; R: Empfänger:in</p> | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels – Letermovir

Gemäß Fachinformation wird Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (1-3). Die empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Körpergewicht von ≥ 40 kg entspricht derjenigen 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 Abstoßung des transplantierten Organs wird bei Patient:innen nach einer Nierentransplantation eine medikamentöse Immunsuppression durchgeführt, dabei kann Ciclosporin zum Einsatz kommen. Auswertungen des CERTAIN-Registers zufolge, an dem auch deutsche Zentren beteiligt sind, lag der Anteil an pädiatrischen Patient:innen mit Ciclosporin-Behandlung im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation bei 37-53,5 % (8-10). Wird die Letermovir-Prophylaxe gleichzeitig zu einer Ciclosporin-Prophylaxe verabreicht, ist die Dosierung von Letermovir laut Fachinformation auf 240 mg zu reduzieren; d. h. eine 240 mg-Filmtablette oder zwei 120-mg-Sachets bzw. eine Infusionsgabe à 240 mg pro Tag (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Empfohlene tägliche Dosis von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen (ohne und mit begleitender Ciclosporin-Gabe)

| Körpergewicht | Ohne Ciclosporin | Mit Ciclosporin |
|--|------------------|-----------------|
| ≥ 40 kg | 480 mg | 240 mg |
| <p>Die prophylaktische Behandlung mit Letermovir kann i. v. als Infusion oder oral als Filmtablette oder Granulat verabreicht werden, ohne eine Dosisanpassung vorzunehmen.</p> <p>i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: (1-3)</p> | | |

Bei Letermovir handelt es sich um ein Arzneimittel, welches bei CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-], als prophylaktische Maßnahme nach Ermessen der Ärzt:innen i. v. als Infusion oder oral als Filmtablette oder Granulat verabreicht werden kann, ohne eine Dosisanpassung vorzunehmen. In der Fachinformation wird dabei 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 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) mit Schluckbeschwerden; letzteres ist aber vor allem nach einer allo-HSCT der Fall. Patient:innen mit einer Nierentransplantation sind im Vergleich kürzer stationär und in der Regel in der Lage, Tabletten oder Granulat zu schlucken. Es ist daher davon auszugehen, dass die Infusion nur für einen beschränkten Zeitraum angewendet wird. In der Studie MK-8228-002 bei Erwachsenen erhielten z. B. nur drei Patient:innen eine i. v. Gabe für höchstens drei Tage (11). 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 Nierentransplantation beginnen. Sie kann am Tag der Nierentransplantation (Tag 0) und spätestens 7 Tage nach der Transplantation gestartet werden. In der Studie MK-8228-002 bei Erwachsenen erfolgte der Beginn der Prophylaxe durchschnittlich an Tag 4-5 nach der Nierentransplantation (11). Anschließend soll die Therapie bis zum Tag 200 nach der Transplantation der Niere fortgeführt werden. Mit dem bisher angewendeten Behandlungsmodus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 194-201 Tagen mit Letermovir.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA die Behandlung mit Valganciclovir oder Ganciclovir vergeben (12).

Valganciclovir

Gemäß Fachinformation ist Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender:in erhalten haben, zugelassen (4, 5). Valganciclovir kann als Lösung oder in Form von Tabletten oral eingenommen werden, wobei die empfohlene, einmal täglich eingenommene Dosis bei Kindern (ab der Geburt) und Jugendlichen auf der Körperoberfläche (KOF) sowie auf der Kreatininclearance (Clcr) nach Schwartz (ClcrS) basiert. Die Dosierung ist in dieser Population somit patientenindividuell unterschiedlich. Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine patientenindividuelle Dosierung ermöglicht. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahre wird die Erwachsenenendosis von 900 mg täglich empfohlen. Diese kann durch Einnahme von zwei Filmtabletten à 450 g oder 18 ml einer 50 mg/ml-Lösung einmal am Tag erreicht werden. Die Erwachsenenendosis stellt die Obergrenze in der Behandlung von pädiatrischen Patient:innen dar.

Eine Untergrenze kann aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung nicht beziffert werden.

Die Anwendung soll innerhalb der ersten 10 Tage nach der Transplantation begonnen und bei pädiatrischen Patient:innen nach einer Nierentransplantation für 200 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahre und Erwachsenen soll die Prophylaxe bis zum Tag 100 fortgeführt werden. Es kann eine verlängerte Gabe bis zum Tag 200 erfolgen (4, 5). Im Falle der Nierentransplantation mit D+/R- -Konstellation wird die Durchführung der CMV-Prophylaxe bis zum Tag 200 nach der Transplantation empfohlen (6). Es ergibt sich daher eine jährliche Behandlungsdauer von 191-201 Tagen. In der Studie MK-8228-002 bei Erwachsenen wurde die Prophylaxe mit Valganciclovir durchschnittlich 4-5 Tage nach Transplantation begonnen und wurde – wie Letermovir – bis zum Tag 200 verabreicht (11).

Ganciclovir

Ganciclovir ist gemäß Fachinformation ab der Geburt zur Prävention einer CMV-Erkrankung als allgemeine Prophylaxe bei Patient:innen mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) zugelassen (7). Ganciclovir wird als i. v. Infusion über eine Stunde gegeben. Bei Kindern ab Geburt bis ≤ 16 Jahre basiert die empfohlene, einmal täglich anzuwendende Dosis auf der KOF sowie der ClcrS. Somit ist die Dosierung in dieser Population patientenindividuell unterschiedlich. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahre beträgt die empfohlene Dosierung 5 mg/kg, einmal täglich an sieben Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche. Diese Dosierung stellt die Obergrenze in der Behandlung von pädiatrischen Patient:innen dar. Für die Berechnung der Obergrenze wird das durchschnittliche Körpergewicht von Jugendlichen im Alter von 17 bis < 18 Jahren gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen (13). Für die Berechnung der Obergrenze wird entsprechend ein mittleres Körpergewicht von 67,2 kg angenommen, woraus sich eine Dosierung von 336 mg einmal täglich an sieben Tagen pro Woche bzw. eine Dosierung von 403 mg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche ergibt. Eine Untergrenze kann aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung nicht beziffert werden.

Die Dauer der Prophylaxe richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten einer CMV-Erkrankung und sollte auf Einzelfallbasis festgelegt werden. Lokale Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden. Da die Dauer der Anwendung von Ganciclovir patientenindividuell unterschiedlich sein kann, wird für die Kostendarstellung analog die Dauer zu Valganciclovir dargestellt. Bei einer Behandlung an sieben Tagen die Woche wird somit von einer jährlichen Behandlungsdauer von 191-201 Tagen ausgegangen. Bei einer Behandlung an fünf Tagen die Woche ergibt sich eine jährliche Behandlungsdauer von 137-144 Tagen. Insgesamt wird für die Anwendung von Ganciclovir eine jährliche Behandlungsdauer von 137-201 Tagen zugrunde gelegt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 | | | | |
| Letermovir | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | 194-201 Tage | Oral, ohne Ciclosporin-Gabe | 194–201 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 480 mg bzw. 4 Sachets à 120 mg Gesamtverbrauch = 7-8 Packungen Filmtabletten (je 28 Stück) bzw. 26-27 Packungen Sachets (je 30 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 93.120 mg–96.480 mg |
| | | | Oral, mit Ciclosporin-Gabe | 194–201 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 240 mg bzw. 2 Sachets à 120 mg Gesamtverbrauch = 7-8 Packungen Filmtabletten (je 28 Stück) bzw. 13-14 Packungen |

| 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) |
|--|--|--|---|--|
| | | | | Sachets (je 30 Stück) Jahresdurchschnittsverbrauch: 46.560 mg–48.240 mg |
| | | | i. v., ohne Ciclosporin-Gabe | |
| | | | 1 Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (24 ml à 20 mg) | 194–201 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 480 mg Gesamtverbrauch = 194-201 Durchstechflaschen à 480 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 93.120 mg–96.480 mg |
| | | | i. v., mit Ciclosporin-Gabe | |
| | | | 1 Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (12 ml à 20 mg) | 194–201 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 240 mg Gesamtverbrauch = 194-201 Durchstechflaschen à 240 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 46.560 mg–48.240 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Valganciclovir | CMV-negative Erwachsene und Kinder (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von CMV-positiven Spender:innen erhalten haben | 191-201 Tage | Patientenindividuell unterschiedlich (Untergrenze) | Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: patientenindividuell unterschiedlich |
| | | | 2 Filmtabletten à 450 mg oder 18 ml à 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Obergrenze) | 191-201 Behandlungstage x 2 Filmtabletten à 450 mg täglich Gesamtverbrauch = 7 Packungen (je 60 Stück) oder 191-201 Behandlungstage x 18 ml à 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen täglich Gesamtverbrauch = 35-37 Packungen (100 ml Lösung) |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| 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) |
|--|--|--|---|--|
| | | | | zum Einnehmen pro Packung) Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 171.900 mg-180.900 mg |
| Ganciclovir | Patient:innen mit arzneimittel-induzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) ab der Geburt | 137-201 Tage | Patientenindividuell unterschiedlich (Untergrenze) | Minimaler Jahresdurchschnittsverbrauch: patientenindividuell unterschiedlich |
| | | 191-201 Tage | 5 mg/kg KG = 336 mg entsprechend 1 Durchstechflasche à 500 mg | 191-201 Behandlungstage x 500 mg täglich Gesamtverbrauch = 39-41 Packungen (je 5 Stück) Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 95.500 mg-100.500 mg |
| | | oder 137-144 Tage | oder 6 mg/kg KG = 403 mg entsprechend 1 Durchstechflasche à 500 mg (Obergrenze) | 137-144 Behandlungstage x 500 mg täglich Gesamtverbrauch = 28-29 Packungen (je 5 Stück) Maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch: 68.500 mg-72.000 mg |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; R: Empfänger:in | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 entspricht die empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg derjenigen von Erwachsenen (siehe Tabelle 3-10). Bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ist die Dosierung von Letermovir zu reduzieren. Die empfohlene Dosierung beträgt 480 mg pro Tag, wenn keine zusätzliche Ciclosporin-Gabe erfolgt, bzw. 240 mg pro Tag, wenn die Patient:innen gleichzeitig eine Ciclosporin-Gabe erhalten (1-3).

Orale Applikation

Im ambulanten Versorgungssektor erfolgt die Prophylaxe mit Letermovir als orale Applikation in Form von Filmtabletten oder Granulat. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von einer Filmtablette à 480 mg täglich bzw. vier Sachets Granulat à 120 mg täglich herangezogen. Bei einer Behandlungsdauer von 194-201 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 194-201 Filmtabletten (sieben bis acht Packungen mit je 28 Stück) à 480 mg bzw. 776-804 Sachets Granulat (26-27 Packungen mit je 30 Stück) à 120 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei oraler Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 93.120 mg-96.480 mg pro Patient:in.

Für die Berechnung der Jahresdurchschnittsverbrauchs bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von einer Filmtablette à 240 mg täglich bzw. zwei Sachets Granulat à 120 mg täglich herangezogen. Bei 194-201 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 194-201 Filmtabletten (sieben bis acht Packungen mit je 28 Stück) à 240 mg bzw. 388-402 Sachets Granulat (13-14 Packungen mit je 30 Stück) à 120 mg. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 46.560 mg-48.240 mg bei oraler Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe.

Intravenöse Applikation

Im stationären Versorgungssektor kann die Prophylaxe mit Letermovir auch als i. v. Infusion erfolgen. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von 480 mg herangezogen. Hierbei wird eine Durchstechflasche à 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (24 ml à 20 mg) verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von 194-201 Tagen ergibt sich ein jährlicher Gesamtverbrauch von 194-201 Durchstechflaschen à 480 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei i. v. Applikation ohne begleitende Ciclosporin-Gabe beläuft sich auf 93.120 mg-96.480 mg pro Patient:in.

Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von 240 mg herangezogen. Hierbei wird täglich eine Durchstechflasche à 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (12 ml à 20 mg) verbraucht. Bei 194-201 Behandlungstagen beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 194-201 Durchstechflaschen à 240 mg. Es ergibt sich ein

Jahresdurchschnittsverbrauch von 46.560 mg-48.240 mg bei i. v. Applikation mit begleitender Ciclosporin-Gabe.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Valganciclovir

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung zur Prophylaxe mit Valganciclovir nach einer Organtransplantation bei Kindern und Jugendlichen patientenindividuell unterschiedlich (4, 5). Die Prophylaxe mit Valganciclovir kann in Form von Filmtabletten oder in Form einer Lösung zum Einnehmen erfolgen. Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine patientenindividuelle Dosierung ermöglicht. Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahren lässt sich eine Untergrenze nicht beziffern. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahre wird eine Dosierung von 900 mg pro Tag sowohl für die Einnahme als Lösung als auch als Filmtablette empfohlen. Für die Behandlungsdauer von 191-201 Tagen ergibt sich somit eine Einnahme von entweder 382-402 Filmtabletten à 450 mg (sieben Packungen je 60 Stück) oder 3.438 ml-3.618 ml der 50 mg/ml-Lösung (35-37 Packungen je 100 ml). Daraus ergibt sich ein maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch von 171.900 mg-180.900 mg als Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro Patient:in.

Ganciclovir

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung zur Prävention einer CMV-Erkrankung als allgemeine Prophylaxe mit Ganciclovir nach einer Organtransplantation bei Kindern ab Geburt bis ≤ 16 Jahre patientenindividuell unterschiedlich (7). Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahre lässt sich eine Untergrenze nicht beziffern. Bei Jugendlichen älter als 16 Jahre beträgt die empfohlene Dosierung 5 mg/kg einmal täglich an sieben Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche. Dies entspricht einer Dosierung von 336 mg einmal täglich an sieben Tagen pro Woche bzw. 403 mg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche bezogen auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,2 kg für Jugendliche im Alter von 17 bis < 18 Jahren. Da die Dauer der Anwendung von Ganciclovir patientenindividuell unterschiedlich sein kann, wird für die Kostendarstellung analog die Dauer zu Valganciclovir dargestellt. Pro Anwendung wird jeweils eine Durchstechflasche zur Herstellung einer Infusionslösung verbraucht. Bei einer Behandlung an sieben Tagen die Woche ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 191-201 Tagen und ein Verbrauch von 191-201 Durchstechflaschen à 500 mg (39-41 Packungen je 5 Stück). Bei einer Behandlung an fünf Tagen die Woche ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 137-144 Tagen und ein Verbrauch von 137-144 Durchstechflaschen à 500 mg (28-29 Packungen je 5 Stück). Daraus ergibt sich ein maximaler Jahresdurchschnittsverbrauch von 68.500 mg-100.500 mg als Obergrenze der Spanne des Jahresverbrauchs pro Patient:in.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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) |

| 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 |
|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Valganciclovir | 450 mg-Filmtabletten (Valganciclovir Glenmark) 60 Stück Taxe-VK = 529,69 € | 503,32 € ^a (1,77 € ^b ; 24,60 € ^c) |
| | 100 ml 50 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Valgapan®) 1 Stück Taxe-VK = 518,38 € | 492,55 € € ^a (1,77 € ^b ; 24,06 € ^c) |
| Ganciclovir | 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ganciclovir Accord) 5 Stück Taxe-VK = 305,27 € | 289,55 € ^a (1,77 € ^b ; 13,95 € ^c) |
| <p>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 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 Kosten für das Granulat sind daher noch nicht bezifferbar. Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. b.: nicht bezifferbar; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p> | | |

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

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Die Berechnungen der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruhen auf den Preisen, die bei der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 15. 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 3-11) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-12) 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 und als Granulat mit 120 mg und 20 mg je Sachet 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 3-12 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die orale Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in

| Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
|---|--|
| Ohne Ciclosporin-Gabe (= 480 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe) | 9.544,75 € * 7 Packungen 480-mg-Filmtabletten bis 9.544,75 € * 8 Packungen 480-mg-Filmtabletten = 66.813,25 €-76.358,00 € ^a |
| Mit Ciclosporin-Gabe (= 240 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe) | 4.800,31 € * 7 Packungen 240-mg-Filmtabletten bis 4.800,31 € * 8 Packungen 240-mg-Filmtabletten = 33.602,17 €-38.402,48 € ^{a,b} |
| <p>a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments 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. Arzneimittelkosten für das Granulat sind daher noch nicht bezifferbar.</p> <p>b: Für Patient:innen, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm</p> | |

Gemäß Fachinformation von Letermovir (PREVYMIS®) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe pro Patient:in 480 mg pro Tag verabreicht (1, 3). Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 194-201 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Filmtablette sieben bis acht Packungen mit jeweils 28 Filmtabletten à 480 mg (bzw. 26-27 Packungen mit je 30 Sachets Granulat à 120 mg) verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit Arzneimittelkosten in Höhe von 66.813,25 €-76.358,00 € pro Patient:in. Bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 194-201 Behandlungstagen werden sieben bis acht Packungen mit Filmtabletten (je 28 Stück) à 240 mg Letermovir (bzw.

13-14 Packungen Sachets Granulat à 120 mg (je 30 Stück)) benötigt. Der GKV entstehen damit Arzneimittelkosten in Höhe von 33.602,17 €-38.402,48 € 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 .

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 PREVYMIS® 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 3-12 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für die i. v. Applikation von Letermovir (PREVYMIS®) pro Patient:in

| Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
|--|--|
| Ohne Ciclosporin-Gabe (= 480 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe) | 359,76 € * 194 Packungen à 480 mg bis 359,76 € * 201 Packungen à 480 mg = 69.793,44 €-72.311,76 € |
| Mit Ciclosporin-Gabe (= 240 mg/Tag maximaler Verbrauch pro Gabe) | 184,67 € * 194 Packungen à 240 mg bis 184,67 € * 201 Packungen à 240 mg = 35.825,98 €-37.118,67 € ^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 Letermovir (PREVYMIS®) werden bei einer prophylaktischen Maßnahme ohne zusätzliche Ciclosporin-Gabe pro Patient:in 480 mg pro Tag verabreicht (2). Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 194-201 Tage mit Letermovir behandelt. Dabei werden von Letermovir als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 194-201 Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 480 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit Arzneimittelkosten in Höhe von 69.793,44 €-72.311,76 € pro Patient:in. Bei zusätzlicher Ciclosporin-Gabe ist die Letermovir-Dosierung auf 240 mg pro Tag zu reduzieren. Bei 194-201 Behandlungstagen werden 194-201 Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 240 mg Letermovir benötigt. Der GKV entstehen damit Arzneimittelkosten in Höhe von 35.825,98 €-37.118,67 € 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 .

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Valganciclovir

Valganciclovir ist als Filmtablette (Valganciclovir Glenmark) mit der Wirkstärke 450 mg je Tablette erhältlich (4). Der Taxe-VK für eine Packung Valganciclovir Glenmark mit je 60 Filmtabletten à 450 mg beträgt 529,69 €. Valganciclovir ist auch als Lösung zum Einnehmen (Valgapan®) erhältlich (5). Für eine Packung Valgapan® mit je 100 ml einer 50 mg/ml-Lösung beträgt der Taxe-VK 518,38 €.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich entsprechend Tabelle 3-12 für Valganciclovir Glenmark je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 503,32 € für die 450 mg (60 Stück)-Packung Filmtabletten. Für Valgapan® ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 492,55 € für 50 mg/ml (100 ml)-Lösung.

Tabelle 3-15: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Valganciclovir pro Patient:in

| Maximale Arzneimittelpreise pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
|--|---|
| Valganciclovir Glenmark 450 mg-Filmtabletten | 503,32 € * 7 Packungen = 3.523,24 € |
| Valgapan® 50 mg/ml-Lösung zum Einnehmen | 492,55 € * 35 Packungen bis 492,55 € * 37 Packungen = 17.239,25 €-18.224,35 € |
| Minimale Arzneimittelpreise pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
| n. b. | |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. b.: nicht bezifferbar | |

Gemäß Fachinformation von Valganciclovir Glenmark werden bei einer prophylaktischen Maßnahme pro Patient:in maximal zwei 450 mg-Filmtabletten pro Tag verabreicht (4). Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 191-201 Tage mit Valganciclovir behandelt. Dabei werden von Valganciclovir als Filmtablette sieben Packungen mit jeweils 60 Filmtabletten à 450 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelpreise in Höhe von 3.523,24 € pro Patient:in.

Bei Gabe der 50 mg/ml-Lösung zum Einnehmen als prophylaktische Maßnahme nach einer Nierentransplantation werden gemäß Fachinformation maximal 18 ml der Lösung pro Tag und Patient:in verabreicht (5). Bei 191-201 Behandlungstagen werden 35-37 Packungen der Lösung (je 100 ml) à 50 mg/ml Valganciclovir benötigt. Der GKV entstehen damit maximale Arzneimittelpreise in Höhe von 17.239,25 €-18.224,35 € pro Patient:in pro Jahr.

Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahre sind die minimalen Arzneimittelpreise für Valganciclovir nicht bezifferbar.

Ganciclovir

Ganciclovir ist Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ganciclovir Accord) mit der Wirkstärke 500 mg je Durchstechflasche erhältlich (7). Der Taxe-VK für eine Packung Ganciclovir Accord mit je 5 Durchstechflaschen à 500 mg beträgt 305,27 €.

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich entsprechend Tabelle 3-12 für Ganciclovir Accord je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 289,55 € für die 500 mg (5 Stück)-Packung Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Tabelle 3-16: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ganciclovir pro Patient:in

| Maximale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
|--|--|
| Ganciclovir Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | 289,55 € * 28 Packungen bis 289,55 € * 41 Packungen = 8.107,40 €-11.871,55 € |
| Minimale Arzneimittelkosten pro Patient:in aus GKV-Perspektive | |
| n. b. | |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n. b.: nicht bezifferbar | |

Gemäß Fachinformation von Ganciclovir Accord werden bei einer prophylaktischen Maßnahme pro Patient:in maximal 5 mg/kg einmal täglich an sieben Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche verabreicht (7). Dies entspricht einer Dosierung von 336 mg einmal täglich an sieben Tagen pro Woche bzw. 403 mg einmal täglich an fünf Tagen pro Woche bezogen auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,2 kg für Jugendliche im Alter von 17 bis < 18 Jahren. Nach der Nierentransplantation werden die Patient:innen 137-201 Tage mit Ganciclovir behandelt. Dabei werden von Ganciclovir Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28-41 Packungen mit jeweils fünf Durchstechflaschen à 500 mg verbraucht. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 8.107,40 €-11.871,55 € pro Patient:in.

Aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahre sind die minimalen Arzneimittelkosten für Ganciclovir nicht bezifferbar.

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 | | | | |
| Letemovir (PREVYMIS®) | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | Nicht zutreffend | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Valganciclovir | CMV-negative Erwachsene und Kinder (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von CMV-positiven Spender:innen erhalten haben | Nicht zutreffend | - | - |

| 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 |
|---|--|---|---|---|
| Ganciclovir | Patient:innen mit arzneimittel-induzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) ab der Geburt | Nicht zutreffend | - | - |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R: Empfänger:in | | | | |

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

Letermovir (PREVYMIS®)

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

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

Valganciclovir

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

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Valganciclovir als Filmtabletten sowie als Lösung zum Einnehmen keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (4, 5).

Ganciclovir

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

Gemäß Fachinformation sind für die Prophylaxe mit Ganciclovir keine zusätzlichen GKV-Leistungen vorgesehen (7).

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: Valganciclovir (Valganciclovir Glenmark) – Tabletten | |
| Nicht zutreffend | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Valganciclovir (Valgapan®) – Lösung zum Einnehmen | |
| Nicht zutreffend | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ganciclovir (Ganciclovir Accord) – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | |
| Nicht zutreffend | - |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung | |

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

Für die Prophylaxe mit Letermovir als Filmtabletten, Granulat oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bestehen gemäß Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen gegenüber der Anwendung der zVT Valganciclovir als Filmtablette oder Lösung zum Einnehmen bzw. Ganciclovir als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1-5, 7). Für die GKV fallen somit keine zusätzlichen Therapiekosten an.

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®) | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentrans- plantation von CMV- seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | Nicht zutreffend | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Valganciclovir | CMV-negative Erwachsene und Kinder (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von CMV-positiven Spender:innen erhalten haben | Nicht zutreffend | - |
| Ganciclovir | Patient:innen mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (z. B. nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) ab der Geburt | Nicht zutreffend | - |
| CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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. Patientengruppe | Arzneimittelkosten 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 | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Letermovir (PREVYMIS®) | CMV-seronegative pädiatrische Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] | Oral (Filmtabletten oder Granulat) ^a | | | |
| | | Ohne Ciclosporin-Gabe | | | |
| | | 66.813,25 €-76.358,00 € | - | - | 66.813,25 €-76.358,00 € |
| | | Mit Ciclosporin-Gabe | | | |
| | | 33.602,17 €-38.402,48 € | - | - | 33.602,17 €-38.402,48 € |
| | | i. v. (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | | | |
| | | Ohne Ciclosporin-Gabe | | | |
| | | 69.793,44 €-72.311,76 € | - | - | 69.793,44 €-72.311,76 € |
| Mit Ciclosporin-Gabe | | | | | |
| | | 35.825,98 €-37.118,67 € | - | - | 35.825,98 €-37.118,67 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Valganciclovir | CMV-negative Erwachsene und Kinder (ab der Geburt und bis 18 Jahren), die ein Organtransplantat von CMV-positiven Spender:innen erhalten haben | Valgapan® Lösung zum Einnehmen ^b | | | |
| | | n. b. ^c -18.224,35 € | - | - | n. b. ^c -18.224,35 € |
| | | Valganciclovir Glenmark Filmtabletten | | | |
| | | n. b. ^c -3.523,24 € | - | - | n. b. ^c -3.523,24 € |
| Ganciclovir | Patient:innen mit arzneimittel-induzierter Immunsuppression (z. B. nach einer | Ganciclovir accord Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | | | |
| | | n. b. ^c -11.871,55 € | - | - | n. b. ^c -11.871,55 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten 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 | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|--|---|--|
| | Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs) ab der Geburt | | | | |
| <p>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 Kosten für das Granulat sind daher noch nicht bezifferbar.</p> <p>b: Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine patientenindividuelle Dosierung ermöglicht.</p> <p>c: Eine Untergrenze kann aufgrund der gemäß Fachinformation patientenindividuell unterschiedlichen Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 16 Jahren nicht beziffert werden.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; n. b.: nicht bezifferbar; R: Empfänger:in</p> <p>Quellen: (14)</p> | | | | | |

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 B untersuchte Anwendungsgebiet betrachtet Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen pädiatrischen Empfänger:innen, die eine Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spender:innen erhalten haben [D+/R-] (1-3). Das Anwendungsgebiet umfasst damit iatrogen immunsupprimierte pädiatrische Patient:innen, die ein hohes Risiko für eine CMV-Infektion und -Erkrankung haben (siehe auch Tabelle 3-3). Für diese Patientenpopulation existieren nur wenige Arzneimittel, die zur Prophylaxe eingesetzt werden können. Aktuell zugelassen und empfohlen werden lediglich oral verabreichtes Valganciclovir oder die i. v. Gabe von Ganciclovir (6). Alternativ ist zudem eine präemptive Therapie nach dem Nachweis viraler DNA möglich. Für die Hochrisikokonstellation [D+/R-] sollen allerdings bevorzugt prophylaktische statt präemptiver Maßnahmen nach einer Nierentransplantation ergriffen werden, da die Prophylaxe mit niedrigeren Raten an CMV-Resistenz in Zusammenhang gebracht werden konnte (6, 15). Darüber hinaus können bei

Kindern sogenannte indirekte Effekte einer CMV-Virämie wie eine Verschlechterung der Transplantatfunktion durch eine CMV-Prophylaxe im Gegensatz zur präemptiven Behandlung besser vermieden werden (6). Ganciclovir und Valganciclovir sind myelotoxisch und verursachen starke Nebenwirkungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie (4, 5, 7). In den Leitlinien wird bevorzugt die Gabe von Valganciclovir empfohlen, welches oral eingenommen werden kann (6). Zudem sind CMVIG zur Prophylaxe zugelassen, deren Nutzen bisher allerdings nicht nachgewiesen worden ist, weshalb ihre Anwendung nicht empfohlen wird (6, 16).

Mit den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird die GKV-relevante Zielpopulation, die eine Letermovir-Prophylaxe erhalten könnte, auf 13 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 acht Tage (Tag 0–Tag 7) nach der Nierentransplantation. Bei Erwachsenen wurde die Prophylaxe mit Letermovir in der klinischen Studie MK-8228-002 im Median an Tag 5 begonnen (11). Für die Durchführung einer Nierentransplantation werden die Patient:innen kurz vor der Transplantation, meist am selben Tag, zur Vorbereitung im Krankenhaus stationär aufgenommen. Es ist davon auszugehen, dass sich die meisten Patient:innen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Letermovir im Krankenhaus befinden und erst zu einem späteren Zeitpunkt ambulant weiter versorgt werden. Allerdings ist die tatsächliche Verweildauer im Krankenhaus patientenindividuell sehr unterschiedlich.

Für pädiatrische Patient:innen mit einer Nierentransplantation liegen weder Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag noch Studiendaten zur Letermovir-Prophylaxe vor, die einen Anhaltspunkt zur tatsächlichen Initiierung und Dauer der Prophylaxe geben könnten. Bei einer prophylaktischen Behandlung mit Valganciclovir bzw. Ganciclovir ist die Dauer der Prophylaxe bei pädiatrischen Patient:innen generell kürzer als bei Erwachsenen. In der Regel beträgt die Dauer der Prophylaxe mit Valganciclovir bzw. Ganciclovir bei Kindern und Jugendlichen selbst bei einer Hochrisikokonstellation nur drei Monate ($101 \pm 9,9$ Tage) (9). Zur Dauer der Prophylaxe mit Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen im Vergleich zu Erwachsenen lassen sich aktuell jedoch keine Aussagen treffen.

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 diente die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir (PREVYMIS®) (1-3) sowie die Fachinformation der zVT Valganciclovir (4, 5) und Ganciclovir (7).

Die Kosten für Letermovir, Ganciclovir und Valganciclovir 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. Glenmark Arzneimittel GmbH. Fachinformation Valganciclovir Glenmark 450 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2023.
5. Panacea Biotec Germany GmbH. Fachinformation Valgapan® (Valganciclovir) Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Stand: September 2024.
6. 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/093-0021_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2024-12.pdf. [Zugriff am: 03.02.2025]
7. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Ganciclovir Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2019.

8. Habbig S, Volland R, Krupka K, Querfeld U, Dello Strologo L, Noyan A, et al. Dyslipidemia after pediatric renal transplantation-The impact of immunosuppressive regimens. *Pediatr Transplant.* 2017;21(3).
9. Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Dello Strologo L, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation.* 2016;100(4):862-70.
10. 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.
11. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients- P002MK8228. 2022.
12. 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.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn; Bezugsjahr 2021, Stand: 10.01. 2024. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>. [Zugriff am: 18.02.2025]
14. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2025.
15. Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant.* 2012;12(1):202-9.
16. 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.

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.

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation 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 40 kg, die eine Nierentransplantation 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.

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.

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation 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 und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation 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
- 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.

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.

Nierentransplantation

Letermovir sollte am Tag der Transplantation und spätestens 7 Tage nach der Nierentransplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgesetzt werden.

Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt 480 mg einmal täglich.

Dosisanpassung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die eine Nierentransplantation 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.

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. Auf Basis einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Extrapolation konnte keine Empfehlung zur Dosierung bei Patienten mit Nierentransplantation mit einem Gewicht unter 40 kg gegeben werden.

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 angewandeter Arzneimittel, für die der intestinale P-gp-Transport eine wichtige Rolle spielt, wie z. B. bei Dabigatran und Sofosbuvir, in klinisch bedeutsamem Ausmaß verringern.

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

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

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

Arzneimittel, die über den renalen Transporter OAT3 transportiert werden

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

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

Allgemeine Informationen

Falls aufgrund einer Anwendung von 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

| Num- mer | 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 | Studientitel | Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a | Status | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--|--------------|--|--------|--|----------------------------|-------------------|---|--|
| 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