

Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is a medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white on the first 15 squares.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-67

Version: 1.0

Stand: 06.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2064

DOI: 10.60584/A25-67

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.05.2025

Interne Projektnummer

A25-67

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-67>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-67>.

Schlagwörter

Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Kind, Kind – Vorschul-, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Child, Child – Preschool, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Freitag, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Förderkreis für krebskranke Kinder und Jugendliche Bonn e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Goddon
- Tobias Effertz
- Simone Johner
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Max Oberste-Frielinghaus
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Letermovir ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Letermovir wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 5 kg angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Freitag, Michael	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten	I.11
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur.....	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.5
Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.9
Tabelle 5: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte kontrollierte Studien mit der Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie MK-8228-030. Des Weiteren führt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien durch, über die er keine geeignete Studie identifiziert. Für die Bewertung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante pädiatrische Population an. Hierfür zieht der pU die 1-armige Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten und die RCT MK-8228-001 bei Erwachsenen, die er bereits im Verfahren zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet vorgelegt hat, heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Die Studie MK-8228-030 ist eine abgeschlossene 1-armige Studie zur Behandlung mit Letermovir bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren. In die Studie wurden pädiatrische Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor Einschluss in die Studie erfolgt sein. Für die Teilnahme an der Studie war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Einschluss in die Studie abgenommenen Plasma- oder Vollblutprobe notwendig.

Abhängig vom Alter wurden die Patientinnen und Patienten in eine der folgenden Gruppen eingeschlossen: Altersgruppe 1 (12 bis < 18-Jährige; N = 28), Altersgruppe 2 (2 bis < 12-Jährige; N = 29) bzw. Altersgruppe 3 (< 2-Jährige; N = 8). Die Studienmedikation konnte sowohl oral (Filmtabletten oder Granulat) als auch als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie MK-8228-030 war die Pharmakokinetik von Letermovir. Sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.

Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen

Der pU zieht die Ergebnisse der oben beschriebenen 1-armigen Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten heran, und überträgt zudem die Ergebnisse zur Altersgruppe der Erwachsenen aus der RCT MK-8228-001 auf die pädiatrische Population. Die RCT MK-8228-001 war Gegenstand der Dossierbewertung im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet. Der pU begründet die Übertragung mit einer aus seiner Sicht gegebenen Vergleichbarkeit des Wirkprinzips, des Erkrankungsbildes und der Ergebnisse im Hinblick auf die Gesamtmortalität, klinisch bedeutsame CMV-Infektionen und Nebenwirkungen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Der pU sieht die Charakteristika der Studien und Studienpopulationen als vergleichbar an.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Bei der vom pU für die pädiatrische Population der vorliegenden Fragestellung herangezogenen Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Damit ist diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, nachvollziehbar. Der pU legt jedoch keine Studien oder sonstigen Informationen vor anhand derer er den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) für die Population der vorliegenden Fragestellung einschätzt. Der pU führt für die zweckmäßige Vergleichstherapie einzig eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien in der Population der vorliegenden Fragestellung durch. Eine systematische Informationsbeschaffung, die geeignet wäre, alle potenziell relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, legt der pU jedoch nicht vor. Für die Population der Erwachsenen führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Grundsätzlich ist für eine Übertragung der Studienergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten eine vollständige Gegenüberstellung aller für eine Übertragung relevanten Daten für die verschiedenen Altersgruppen erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU zu der von ihm herangezogenen Studie MK-8228-001 jedoch keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. In seiner Argumentation benennt der pU zur Altersgruppe der Erwachsenen ausschließlich Ergebnisse im Fließtext. Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter, insbesondere in der direkt

angrenzenden Altersgruppe, fehlen im Dossier des pU gänzlich. Auch für die Einschätzung zur Vergleichbarkeit der Studien und Studienpopulationen stellt der pU im Dossier die Daten nicht gegenüber. Die vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Daten sind für eine Übertragung der Ergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten daher nicht geeignet.

Unabhängig davon wurde der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung, auf dem der Zusatznutzen von Letermovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruht, in der Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben. Eine Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population ist damit ungeachtet der Mängel hinsichtlich der Informationsbeschaffung des pU sowie der unzureichenden Aufarbeitung der Daten nicht möglich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir.

Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Letermovir (Stand zum 20.02.2025)
- bibliografische Recherchen zu Letermovir (letzte Suche am 17.02.2025)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Letermovir (letzte Suche am 17.02.2025)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Letermovir (letzte Suche am 18.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Letermovir (letzte Suche am 26.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte kontrollierte Studien mit der Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie MK-8228-030 [2]. Des Weiteren führt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien durch, über die er keine geeignete Studie identifiziert. Für die Bewertung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante pädiatrische Population an. Hierfür zieht der pU die 1-armige Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten und die RCT MK-8228-001 bei Erwachsenen, die er bereits im Verfahren zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet vorgelegt hat [3], heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Die Studie MK-8228-030 ist eine abgeschlossene 1-armige Studie zur Behandlung mit Letermovir bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren. In die Studie wurden pädiatrische Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor Einschluss in die Studie erfolgt sein. Für die Teilnahme an der Studie war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Einschluss in die Studie abgenommenen Plasma- oder Vollblutprobe notwendig.

Abhängig vom Alter wurden die Patientinnen und Patienten in eine der folgenden Gruppen eingeschlossen: Altersgruppe 1 (12 bis < 18-Jährige; N = 28), Altersgruppe 2 (2 bis < 12-Jährige; N = 29) bzw. Altersgruppe 3 (< 2-Jährige; N = 8). Gemäß Einschlusskriterien musste für die Altersgruppe 1 ein positiver CMV-Serostatus für die Empfängerin oder den Empfänger der Stammzelltransplantation [R+] dokumentiert sein. Für die Altersgruppen 2 und 3 musste ein positiver CMV-Serostatus für die Empfängerin oder den Empfänger [R+] und / oder für die Spenderin oder den Spender [D+] vorliegen. In der Auswertungspopulation des pU (N = 63) sind insgesamt 7 (11 %) seronegative Empfängerinnen und Empfänger, die nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind (siehe Tabelle 4).

Die Studienmedikation konnte sowohl oral (Filmdoubletten oder Granulat) als auch als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt. Gemäß Fachinformation kann eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein [4-6]. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Prophylaxe bestand in der Studie MK-8228-030 jedoch nicht. Bei Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder Initiierung einer präemptiven Therapie aufgrund einer dokumentierten CMV-Virämie und klinischem Zustand der Patientin bzw. des Patienten wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und es konnte eine Behandlung nach lokalem Standard begonnen werden.

Primärer Endpunkt der Studie MK-8228-030 war die Pharmakokinetik von Letermovir. Sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.

Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen

Der pU zieht die Ergebnisse der oben beschriebenen 1-armigen Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten heran, und überträgt zudem die Ergebnisse zur

Altersgruppe der Erwachsenen aus der RCT MK-8228-001 [7,8] auf die pädiatrische Population. Die RCT MK-8228-001 war Gegenstand der Dossierbewertung im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet [9,10]. Der pU begründet die Übertragung mit einer aus seiner Sicht gegebenen Vergleichbarkeit des Wirkprinzips, des Erkrankungsbildes und der Ergebnisse im Hinblick auf die Gesamtmortalität, klinisch bedeutsame CMV-Infektionen und Nebenwirkungen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Der pU sieht die Charakteristika der Studienpopulationen als vergleichbar an, in beiden Studien seien die meisten Patientinnen und Patienten männlich und weiß gewesen. Auch die Charakteristika der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001 seien laut pU in den meisten Punkten vergleichbar. Dabei führt der pU in seinem Dossier an, dass die primären, sekundären und explorativen Endpunkte vergleichbar und weitestgehend identisch operationalisiert, die geplanten Beobachtungszeiten identisch, und beide Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

1-armige Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Bei der vom pU für die pädiatrische Population der vorliegenden Fragestellung herangezogenen Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Damit ist diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Übertragung von Ergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation nicht geeignet

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nachvollziehbar. Jedoch ist die Umsetzung des pU hierfür aus folgenden Gründen nicht geeignet.

Im Dossier liegt für die Population der pädiatrischen Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet eine 1-armige Studie zu Letermovir vor. Der pU legt jedoch keine Studien oder sonstigen Informationen vor, anhand derer er den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) für die Population der vorliegenden Fragestellung einschätzt. Der pU führt für die zweckmäßige Vergleichstherapie einzig eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien in

der Population der vorliegenden Fragestellung durch. Eine systematische Informationsbeschaffung, die geeignet wäre, alle potenziell relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, legt der pU jedoch nicht vor. Für die Population der Erwachsenen führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Grundsätzlich ist für eine Übertragung der Studienergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten eine vollständige Gegenüberstellung aller für eine Übertragung relevanten Daten für die verschiedenen Altersgruppen erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU zu der von ihm herangezogenen Studie MK-8228-001 jedoch keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. In seiner Argumentation benennt der pU zur Altersgruppe der Erwachsenen ausschließlich Ergebnisse im Fließtext. Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter, insbesondere in der direkt angrenzenden Altersgruppe, fehlen im Dossier des pU gänzlich. Auch für die Einschätzung zur Vergleichbarkeit der Studien und Studienpopulationen stellt der pU im Dossier die Daten nicht gegenüber. Die vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Daten sind für eine Übertragung der Ergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten daher nicht geeignet.

Unabhängig davon wurde der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung (operationalisiert als erneute Hospitalisierung bedingt durch eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung), auf dem der Zusatznutzen von Letermovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruht (siehe Dossierbewertung sowie das Addendum zu den Aufträgen A23-139 und A24-48 [9,10]), in der Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben. Eine Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population ist damit ungeachtet der Mängel hinsichtlich der Informationsbeschaffung des pU sowie der unzureichenden Aufarbeitung der Daten nicht möglich.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf einer Übertragung von Evidenz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Groll AH, Schulte JH, Antmen AB et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2024; 43(3): 203-208. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004208>.
3. MSD Sharp & Dohme. Letermovir (PREVYMIS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/#dossier>.
4. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April. 2025.
5. Merck SD. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
6. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April. 2025.
7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2433-2444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640>.
8. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2020; 20(6): 1703-1711. <https://doi.org/10.1111/ajt.15764>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-139>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Addendum zum Projekt A23-139 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-48>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Letermovir

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Letermovir OR MK-8228 OR AIC-246 OR AIC-090027 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Letermovir* OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Letermovir, MK-8228, MK8228, AIC-246, AIC246, AIC-090027, AIC090027

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung wird Letermovir nicht empfohlen. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder

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

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

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

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

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken. Ein therapeutisches Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CMV	Cytomegalievirus
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft versus Host Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HLA	Humane Leukozyten Antigene
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PRSZT	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Cytomegalievirus(CMV)-Infektion, -Erkrankung und -Diagnostik stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU als pädiatrische CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT). Gemäß der Fachinformation für die Darreichungsform Filmtabletten [1] ist zusätzlich die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg zu berücksichtigen. Für die Darreichungsformen eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung sowie eines Granulats zur oralen Einnahme ist gemäß der Fachinformationen [2,3] ein Mindestkörpergewicht von 5 kg zu berücksichtigen. Letermovir wird bei diesen Patientinnen und Patienten zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt [1-3].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass die CMV-Infektion in Deutschland und weltweit sehr verbreitet sei. Eine CMV-Reaktivierung, die sich negativ auf das Gesamtüberleben von erwachsenen und pädiatrischen Empfängerinnen und Empfängern einer alloHSZT auswirke, werde durch eine präemptive Therapie nicht verhindert. Für pädiatrische CMV-seropositive Patientinnen und Patienten bestehe daher ein hoher therapeutischer Bedarf, ebenfalls eine möglichst nebenwirkungsfreie, wirksame, gut verträgliche prophylaktische Therapie erhalten zu können.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	pädiatrische Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres eine alloHSZT in Deutschland erhielten	-	375
2	CMV-seropositive Patientinnen und Patienten	44,57–66,16	167–248
3	GKV-Anteil	88,04	147–219
alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: pädiatrische Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres eine alloHSZT in Deutschland erhielten

Der pU zieht Fallzahlen von pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus dem Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), die eine alloHSZT erhielten, aus den Jahren 2019 bis 2023 heran. Als Auswahlkriterien für die dokumentierten Fälle mit alloHSZT selektierte der pU alle pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die in den einzelnen Kalenderjahren sowohl

- mindestens 28 Tage bis 17 Jahre alt waren,
- über mindestens 1 der folgenden Diagnosebezogenen-Fallgruppen(DRG)-Codes abgerechnet wurden:
 - A04A (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, mit zweiter Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion im selben Aufenthalt),
 - A04B (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit [GVHD] Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter < 18 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung),
 - A04C (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, < 18 Jahre oder GVHD Grad III/IV oder außer bei Plasmozytom, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder GVHD III/IV oder Humane-Leukozyten-Antigene[HLA]-verschieden, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1932 / 2760 P.),
 - A04D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, mit GVHD Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern),
 - A04E (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom),

- A18Z (Beatmung > 999 Stunden und Transplantation von Leber, Lunge, Herz und Knochenmark oder Stammzelltransfusion),
- A36A (Intensivmedizinische Komplexbehandlung > 980 / 1104 / 1656 Aufwandspunkte bei bestimmten Krankheiten und Störungen oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 P. bei Versagen und Abstoßung eines Transplantates hämatopoetischer Zellen),
- sowie einen Code 5-411 (Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark) oder 8-805 (Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen) aus dem Verzeichnis der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Version 2024, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [4] aufwiesen¹.

Als Ergebnis gibt der pU folgende Fallzahlen für die Kalenderjahre 2019 bis 2023 an: 2019: 330; 2020: 380; 2021: 373; 2022: 379; 2023: 415. Der pU bildet aus diesen 5 Jahreswerten das arithmetische Mittel und setzt dieses als Patientenzahl für das Jahr 2025 an (375 Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres eine alloHSZT in Deutschland erhielten).

Schritt 2: CMV-seropositive Patientinnen und Patienten

Der pU zieht eine Sonderauswertung des Pädiatrischen Registers für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT) heran [5]. Das PRSZT erfasst laut eigener Aussage mit einer hohen Meldequote (z. B. im Jahr 2022 mit 99 %) fast alle pädiatrischen Stammzelltransplantationen in Deutschland [6]. Die Sonderauswertung weist den Anteil CMV-seropositiver pädiatrischer Patientinnen und Patienten für die einzelnen Kalenderjahre 2012 bis 2022 aus. Der pU bildet aus dem kleinsten Anteilswert (Jahr 2012: 44,57 %) und dem größten Anteilswert (Jahr 2017: 66,16 %) eine Anteilswertspanne und wendet diese auf die ermittelte Patientenzahl des vorherigen Schrittes an. Dies ergibt 167 bis 248 pädiatrische CMV-seropositive Patientinnen und Patienten, die innerhalb 1 Jahres eine alloHSZT erhielten.

Schritt 3: GKV-Anteil

Der pU entnimmt einer Publikation des GKV-Spitzenverbandes [7] einen GKV-Anteil von 88,04 % und ermittelt mit diesem eine Anzahl von 147 bis 219 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

¹ Dabei hat der pU zumindest den konkreten OPS-Code 8-805.00 (autogen, ohne In-vitro-Aufbereitung) ausgeschlossen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der im Folgenden dargestellten Aspekte tendenziell unterschätzt.

Zu Schritt 1: Anzahl an pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT

Der pU weist eine Anzahl von 375 pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus, die innerhalb 1 Jahres eine alloHSZT in Deutschland erhielten. Dabei ist unklar, weshalb der pU auf Krankenhausfälle mit Angabe von bestimmten DRG-Codes einschränkt, da eine Selektion allein auf Basis von OPS geeigneter gewesen wäre. Wird diese Einschränkung nicht vorgenommen, so ergeben sich höhere Anzahlen von Fällen. Auch ist dem Bericht des PRSZT [6] seit dem Jahr 2018 pro Jahr eine höhere Anzahl zu entnehmen (Spanne von 394 im Jahr 2018 bis 413 im Jahr 2023). Die Anzahl kann noch etwas höher liegen, da die Meldequote nicht 100 % beträgt.

Zu Schritt 2: Anteil CMV-seropositiver Patientinnen und Patienten

Das PRSZT dokumentiert alloHSZTs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach eigener Aussage mit einer Meldequote von 90 %, im Jahr 2022 sogar von 99 % [6]. Zwar bleibt unklar, inwieweit der Anteil des CMV-Serostatus der nicht erfassten Fälle von dem der erfassten Fälle abweicht. Es liegen jedoch keine Daten vor, die auf einen Anteilswert außerhalb der vom pU veranschlagten Spanne hindeuten.

Eigene Berechnung der Patientenzahlen

Ausgehend von einer Fallzahl von 417 Patientinnen und Patienten ab 28 Tagen bis unter 18 Jahren mit den in Schritt 1 beschriebenen OPS (ohne Einschränkung auf bestimmte DRG-Codes) im Jahr 2023 [8] ergeben sich unter Verwendung der vom pU angegebenen Spanne für den Anteil CMV-seropositiver Empfängerinnen und Empfänger (44,57 % bis 66,16 %) sowie des GKV-Anteilswertes von 88,04 % eine Anzahl von 163 bis 243 pädiatrische Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer konstanten Entwicklung der Fallzahlen für die kommenden Jahre bis 2030 aus. Dementsprechend nimmt er die ermittelte Fallzahlspanne der GKV-Zielpopulation auch für die Jahre bis 2030 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Letermovir	pädiatrische CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg, für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommt	147–219	Die vom pU angegebene Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist tendenziell unterschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist die Einschränkung auf Krankenhausfälle mit Angabe von ausgewählten DRG-Codes. Auf Basis einer eigenen Berechnung ergeben sich 163 bis 243 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
a. Angabe des pU CMV: Cytomegalievirus; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Letermovir liegen Angaben zu 3 Darreichungsformen vor:

- Filmtabletten
- Granulat im Beutel (Sachet)
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der pU liefert Angaben zu Behandlungsdauer und Verbrauch für alle 3 Darreichungsformen. Kostenangaben liefert er nur für die Darreichungsformen Filmtablette und intravenöse Infusion unter Annahme ambulanter Behandlung, sowohl ohne als auch mit Ciclosporingabe. Der pU gibt hierzu an, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für die Darreichungsform Granulat die Listung in der Lauer-Taxe noch nicht erfolgt sei und somit noch kein Preis vorliege. Dem pU zufolge sind daher die minimalen Arzneimittelkosten noch nicht bezifferbar, da hierfür die Darreichungsform Granulat herangezogen werden müsste. Der pU hätte jedoch für die orale Darreichungsform in Ermangelung einer Granulat-Kostenangabe zumindest untere Grenzen auf Basis der Filmtabletten ausweisen können.

Der pU gibt an, dass die Anwendung von Letermovir als Infusion in der Regel stationär erfolge und im ambulanten Versorgungssektor nicht relevant sei. Im Fall von stationären Behandlungen entstehen Kosten, die von den Angaben des pU zur ambulanten Behandlung abweichen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten nicht bezifferbar sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Letermovir, das täglich verabreicht wird, gibt der pU eine Spanne von 73 bis 101 Behandlungstagen an. Die Angaben entsprechen den Fachinformationen [1-3]. Die Behandlung endet regelhaft innerhalb von 1 Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Letermovir entsprechen den Fachinformationen [1-3]. Der pU weist den Verbrauch getrennt nach oralen und intravenös verabreichten Darreichungsformen sowie für Patientinnen und Patienten aus, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 240 mg statt 480 mg in der Darreichungsform als Filmtablette (betrifft die Obergrenze) oder Infusion und 40 mg bis 240 mg in der Darreichungsform als Granulat beträgt, beziehungsweise
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 480 mg in der Darreichungsform als Filmtablette (betrifft die Obergrenze) oder Infusion und 80 mg bis 480 mg in der Darreichungsform als Granulat beträgt.

Die Verbrauchsunter- und -obergrenzen beziehen hierbei die jeweiligen Körpergewichtsspannen laut Fachinformationen der einzelnen Darreichungsformen [1-3] ein.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, kann der Verbrauch abweichen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Letermovir-Filmtabletten sowie der Infusionslösung geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder. Angaben zu Letermovir in der Darreichungsform Granulat waren bis zum 01.08.2025 nicht verfügbar.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Letermovir an. Für die oralen Darreichungsformen ist dies nachvollziehbar. Für die Infusionslösung hingegen fallen Kosten für das Verabreichen einer Infusion mit einer Dauer von 60 Minuten [2] gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an, wenn Letermovir ambulant verabreicht wird. Ebenso sind Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die unterschiedlichen Darreichungsformen von Letermovir bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für die oralen Darreichungsformen von Letermovir (Filmtabletten und Granulat) weist der pU die Jahrestherapiekosten getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten (nicht bezifferbar bis 19 201,24 €) bzw.
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten (nicht bezifferbar bis 38 179,00 €).

Der pU hätte zumindest auf Basis der Darreichungsform als Filmtabletten untere Grenzen angeben können. Die oberen Grenzen sind auf Basis der Darreichungsform als Filmtabletten plausibel, können jedoch für das Granulat höher liegen, falls dies mit höheren Kosten verbunden ist.

Für die Darreichungsform von Letermovir als intravenöse Infusion weist der pU die Jahrestherapiekosten ebenfalls getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten (13 480,91 € bis 18 651,67 €) bzw.
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten (13 480,91 € bis 36 335,76 €).

Diese Kostenangaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel. Es fallen bei Infusionen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen.

Im Rahmen stationärer Behandlungen können Kosten entstehen, die von den Angaben des pU abweichen.

Der pU gibt korrekt an, dass die Kosten von beobachtendem Abwarten nicht bezifferbar sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Letermovir	pädiatrische CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg, für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommt	orale Darreichungsformen (Filmdröge oder Granulat)				
		mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : n. b. ^c –19 201,24 ^{d, e}	0	0	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : n. b. ^c –19 201,24 ^{d, e}	Der pU hätte zumindest auf Basis der Darreichungsform als Filmdröge untere Grenzen angeben können. Die oberen Grenzen sind auf Basis der Darreichungsform als Filmdröge bei ambulanter Behandlung plausibel, können jedoch für das Granulat höher liegen, falls dies mit höheren Kosten verbunden ist. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen. Im Rahmen stationärer Behandlungen können Kosten entstehen, die von den Angaben des pU abweichen.
		ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : n. b. ^c –38 179,00 ^e			ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : n. b. ^c –38 179,00 ^e	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Letermovir	pädiatrische CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg, für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommt	intravenöse Darreichungsform				
		mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 13 480,91– 18 651,67 ^{d, e}	0	0	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 13 480,91– 18 651,67 ^{d, e}	Die Arzneimittelkosten sind bei ambulanter Behandlung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
		ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 13 480,91– 36 335,76 ^e			ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 13 480,91– 36 335,76 ^e	Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, können die Jahrestherapiekosten abweichen. Im Rahmen stationärer Behandlungen können Kosten entstehen, die von den Angaben des pU abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	siehe oben	n. b.				Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU b. Die Kosten von Letermovir unterscheiden sich – außer bei Infusionen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg (betrifft somit die untere Grenze) – in Abhängigkeit davon, ob die Behandlung zusätzlich mit Ciclosporin erfolgt, da in diesem Fall die Letermovir-Dosis niedriger ausfällt. c. Zum Zeitpunkt 01.08.2025 ist die Listung in der Lauer-Taxe für die Darreichungsform Granulat noch nicht erfolgt. Der pU geht davon aus, dass daher die minimalen Arzneimittelkosten noch nicht bezifferbar sind, da für eine minimale Dosierung die Darreichungsform Granulat herangezogen werden müsste. d. beinhaltet nicht die Kosten von Ciclosporin e. Die Behandlung endet regelhaft innerhalb von 1 Jahr, sodass anschließend keine weiteren Kosten entstehen. CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. b.: nicht bezifferbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwähnt als Kontraindikationen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff sowie mögliche Komplikationen bei kombinierter Gabe mit Pimozid oder Ergotalkaloiden. Er geht weiter davon aus, dass sich die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Letermovir im Krankenhaus befinden und erst zu einem späteren Zeitpunkt ambulant weiter versorgt werden. Allerdings sei die tatsächliche Verweildauer im Krankenhaus patientenindividuell sehr unterschiedlich. Eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich sei aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April. 04.2025.
2. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 04.2025.
3. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April. 04.2025.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2024. Mit Aktualisierung vom 20.11 [online]. 2023 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/ops/kode-suche/htmlops2024/index.htm>.
5. M. S. D. Sharp Dohme. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2025.
6. Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie. Bericht [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.mhh.de/fileadmin/mhh/paed-haematologie-onkologie/downloads/PRSZT_Jahresbericht_2023_002.pdf.
7. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q3/20241217_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q3-2024_300dpi_barrierefrei.pdf.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenbrowser [online]. [Zugriff: 10.07.2025]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.