

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>18</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Letermovir (Prevymis) wurde am 15. Februar 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 2. August 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Letermovir im Anwendungsgebiet „Prevymis wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Dezember 2023 aufgefordert.

Am 15. November 2023 hat Letermovir die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Dezember 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Letermovir mit dem neuen Anwendungsgebiet „Prevymis wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis) gemäß Fachinformation**

Prevymis wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-]. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Letermovir:

Ganciclovir oder Valganciclovir

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Letermovir sind zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Erkrankung die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patientinnen und Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs)), Valaciclovir (nach Organtransplantation), Valganciclovir (bei CMV-negativen Patientinnen und Patienten, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie) zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nichtmedikamentösen Maßnahmen in Betracht.
- zu 3. 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 6. Juni 2024 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurden die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu

„Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ sowie zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

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

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

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für erwachsene, CMV-seronegative Empfänger [R-] nach Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+], für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung angezeigt ist, eine Prophylaxe mit Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Letermovir wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studie MK-8228-002 vor. Es handelt sich um eine randomisierte und doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir im Vergleich mit Valganciclovir, die multizentrisch an 94 Zentren in 16 Ländern durchgeführt wurde.

In dieser Studie erhielten erwachsene CMV-negative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-positiven Spenderinnen/Spendern im Verhältnis 1:1 randomisiert Letermovir (N = 301) bzw. Valganciclovir (N = 300). 15 der Studienteilnehmenden erhielten eine Dosis der Studienmedikation, wurden aber für die Auswertung der Wirksamkeitseindpunkte nicht berücksichtigt, da in einer Kontrolluntersuchung, deren Ergebnis erst nach der Randomisierung vorlag, eine CMV-Virämie bereits zu Studienbeginn festgestellt wurde. Die FAS-(full analysis set)-Population setzt sich somit aus 586 (Letermovir:

N = 289; Valganciclovir: N = 297) Patientinnen und Patienten zusammen. Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen beruhen auf der All-Participants-as-Treated-Population (Letermovir: N = 292; Valganciclovir: N = 297).

Zulassungsgemäß begann die Behandlung zwischen dem Tag der Transplantation und bis zu 28 Tage nach der Transplantation und erfolgte bis 28 Wochen nach der Transplantation. Im Interventionsarm wurde zusätzlich Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen verabreicht. Obwohl in der S2k-Leitlinie<sup>2</sup> keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet.

Die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden bis zu Woche 52 (Beobachtungsende) nach Transplantation erfasst, die unerwünschten Ereignisse bis Woche 30 (Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation plus zwei Wochen). Für die Bewertung des Zusatznutzens werden, soweit vorhanden, in der Regel die Auswertungen bis Woche 52 herangezogen, da diese jeweils die längsten Beobachtungszeiträume abdecken.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### Morbidität

#### *Transplantatverlust*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus ausgewertete kombinierte Endpunkt „Dysfunktion/Abstoßung des Transplantats“ wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Eine Komponente ist hier ebenfalls der Transplantatverlust. Diejenigen weiteren Komponenten, die allein auf einer Veränderung der glomerulären Filtrationsrate beruhen, werden nicht als unmittelbar patientenrelevant betrachtet. Die mit der Komponente „akute Nierentransplantatabstoßung“ erfassten Effekte (Nebenwirkungen der Therapie der akuten Abstoßung und Transplantatverlust) werden durch weitere Endpunkte abgebildet.

#### *Schwere CMV-Erkrankung und Gesamthospitalisierung*

Der Endpunkt schwere CMV-Erkrankung ist definiert als erneute Hospitalisierung aufgrund von CMV- Erkrankungen nach der initialen Entlassung aus dem Krankenhaus (Rehospitalisierung). Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten ist grundsätzlich

---

<sup>2</sup> Gesellschaft für Virologie (GfV), 2019: Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie,

patientenrelevant. Zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Gesamt-Hospitalisierungsrate unterscheidet sich zum selben Auswertungszeitpunkt ebenfalls nicht statistisch signifikant.

#### *CMV-Endorganerkrankung*

Der Endpunkt CMV-Endorganerkrankung wurde operationalisiert als klinische Manifestation bei mindestens einem Organsystem zusätzlich zu einem CMV-Nachweis. Aufgetreten sind die Ereignisse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Pneumonie“, die mit Symptomen verbunden waren und somit unmittelbar patientenrelevant. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich nicht.

#### *Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)*

Für den Endpunkt NODAT, definiert als erstmaliges Auftreten eines (manifestierten) Diabetes mellitus nach Nierentransplantation gemäß den Kriterien der WHO und der American Diabetes Association, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt eine Effektmodifikation nach Alter vor, nach der sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ein Vorteil von Letemovir im Vergleich zu Valganciclovir zeigt. Für die Bewertung der gesamten Zielpopulation wird diese Effektmodifikation jedoch insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl (keine Fälle unter Letemovir; 4 Fälle unter Valganciclovir) nicht berücksichtigt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten, der mittels visueller Analogskala des EQ-5D- (EuroQoL 5 Dimensions)-3L-Fragebogens abgebildet wurde, ist patientenrelevant. Die Auswertung der Personen mit einer Verbesserung um mindestens 15% (15 Punkte bei einer Skalenspannweite von 100 Punkten) ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Lebensqualität

##### *SF-36v2*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Instruments SF-36v2 erhoben. Als Responder wurden Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um 9,4 (körperlicher Summenscore) bzw. 9,6 Punkte (psychischer Summenscore) gewertet. Dies entspricht einer Verbesserung um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite und wird in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zu den Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ausgewertet. In keinem der Summenscores ergibt sich statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



## Nebenwirkungen

Für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse wurden die Daten zu Woche 30 nach Transplantation, d.h. mit einer Nachbeobachtung von 2 Wochen nach Therapieende, herangezogen.

In dieser Auswertung wurden Ereignisse, die der CMV-Infektion zuzuordnen wären, nicht ausgeschlossen, da sie nur einen vernachlässigbaren Anteil aller aufgetretenen Ereignisse ausmachen.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Für die Ereignisse, welche zum Therapieabbruch führten, liegen keine ausreichenden Informationen zur Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend bzw. schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation auf Basis des Merkmals Geschlecht vor. Der statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich nur beim männlichen Geschlecht.

Bei der Betrachtung spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigt sich im Detail ein statistisch signifikanter Nachteil für Letermovir im Endpunkt „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.

## Gesamtbewertung

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Letermovir. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Letermovir gegenüber Valganciclovir ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Der Vorteil zeigt sich nur in der Subpopulation der Männer, nicht jedoch für die Subpopulation der Frauen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen ergibt sich zudem eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2).

In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Letermovir. Letermovir (Prevymis) wurde als Orphan Drug zugelassen; die 30 Mio. Euro Umsatzgrenze wurde überschritten.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].

### CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ganciclovir oder Valganciclovir bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der RCT MK-8228-002 vor, in der Letermovir mit Valganciclovir verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Transplantatverlust, Schwere CMV-Erkrankung, Gesamthospitalisierung, CMV-Endorganerkrankung, Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT) und zum Gesundheitszustand ausgewertet. Es ergaben sich für keinen der Endpunkte Vor- oder Nachteile für Letermovir.

Auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF36v2-Fragebogen) ergaben sich weder Vor- noch Nachteile von Letermovir

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Letermovir gegenüber Valganciclovir ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (der Vorteil zeigt sich nur in der Subpopulation für die Männer). In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Die Angaben zur Patientenzahl (ca. 320 Patientinnen und Patienten) folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Es bestehen zum einen Unsicherheiten aufgrund der Einschränkung der Krankenhausfälle auf bestimmte Fallgruppen (DRGs) bei der Ermittlung derjenigen Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine Nierentransplantation erhalten haben. Unsicherheiten bestehen zudem in der Berechnung des Anteils der CMV-seronegativen Patientinnen und Patienten, für den aus verschiedenen Quellen unterschiedliche Zahlen ableitbar sind. Insgesamt wird die Angabe der Patientenzahlen als plausibel erachtet, wobei jedoch Unsicherheiten angenommen werden müssen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Prevymis (Wirkstoff: Letermovir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/prevymis-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Letermovir sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

Die empfohlene Dosis von Letermovir beträgt gemäß Fachinformation 480 mg täglich. Die Dosis sollte auf 240 mg täglich reduziert werden, wenn Letermovir in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird. Mit der Behandlung kann am Tag der Stammzelltransplantation begonnen werden und nicht später als 7 Tage nach der Transplantation und über einen Zeitraum von 200 Tagen nach der Transplantation fortgeführt werden.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Valganciclovir 900 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen werden. Die Anwendung mit Valganciclovir sollte bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden. Die Prophylaxe kann bis 200 Tage nach der Transplantation durchgeführt werden.

Für die Behandlung mit Ganciclovir wird gemäß Fachinformation entweder die Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg einmal täglich an 7 Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an 5 Tagen pro Woche empfohlen. Die Dauer der Erhaltungstherapie richtet sich laut Fachinformation nach dem Risiko für eine CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden. Gemäß S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ wird die Behandlung mit Ganciclovir oder Valganciclovir als Prophylaxe empfohlen. Zudem ist ein Wechsel zwischen beiden Substanzen jederzeit möglich. Da die Dauer der Anwendung von Ganciclovir patientenindividuell unterschiedlich sein kann, wird für die Kostendarstellung analog die Dauer zu Valganciclovir dargestellt.

CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Letermovir	kontinuierlich, 1 x täglich	194 – 201	1	194 – 201
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ganciclovir	kontinuierlich, 1 x täglich	137 – 201	1	137 - 201
Valganciclovir	kontinuierlich, 1 x täglich	191 – 201	1	191 – 201

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>3</sup> zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht 77,7 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir oral	480 mg	480 mg	1 x 480 mg	194 – 201	191 x 480 mg –

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					201 x 480 mg
Letemovir i.v.	480 mg	480 mg	1 x 480 mg	194 – 201	194 x 480 mg – 201 x 480 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Ganciclovir	5 mg/kg KG = 388,5 mg	5 mg/kg KG = 388,5 mg	1 x 500 mg	191 – 201	191 x 500 mg (= 191 x 10ml) – 201 x 500 mg (= 201 x 10 ml)
	6 mg/kg KG = 466,2 mg	6 mg/kg KG = 466,2 mg	1 x 500 mg	137 – 144	137 x 500 mg (= 137 x 10ml) – 144 x 500 mg (= 144 x 10 ml)
Valganciclovir	900 mg	900 mg	2 x 450 mg	191 – 201	382 x 450 mg – 402 x 450 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Letermovir 240 mg	28 FTA	5 089,45 €	2,00 €	287,37 €	4 800,08 €
Letermovir 240 mg	1 IFK	196,70 €	2,00 €	10,26 €	184,44 €
Letermovir 480 mg	28 FTA	10 121,26 €	2,00 €	574,74 €	9 544,52 €
Letermovir 480 mg	1 IFK	382,06 €	2,00 €	20,53 €	359,53 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Ganciclovir 500 mg	5 PIK	305,27 €	2,00 €	13,95 €	289,32 €
Valganciclovir 450 mg	60 FTA	549,26 €	2,00 €	25,53 €	521,73 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.



Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die die G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Letermovir (Prevymis); Prevymis 240 mg/-480 mg Filmtabletten/  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Letermovir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Letermovir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	29. April 2024 14. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken