

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Letermovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Reaktivierung/Erkrankung,
Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre, ≥ 5 kg)

Vom 6. November 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2 Nutzenbewertung	27
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	35
5.2 Stellungnahme von Hr. Prof. Dr.Groll	61
5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	73

5.4	Stellungnahme von Fr. Prof. Dr. Mauz-Körholz	77
D.	Anlagen	83
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	83
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. 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-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Letermovir ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Letermovir mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Letermovir Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 25. April 2025 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 14. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, 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 Cytomegalievirus (CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 5 kg angewendet“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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:

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.11.2025):

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

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Letemovir:

- beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen sind neben Letemovir die Wirkstoffe Ganciclovir (bei Patientinnen und Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs)), Valganciclovir (bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern, die ein Organtransplantat eines CMV-positiven Spenders erhalten haben) und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen (bei Patientinnen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern) zugelassen. Valaciclovir ist für Jugendliche nach Organtransplantation zugelassen. Darüber hinaus ist im Therapiegebiet der Behandlung der Cytomegalie-Infektion bei Kindern und Jugendlichen der Wirkstoff Foscarnet zugelassen, jedoch nicht zur Prophylaxe.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung/-Reaktivierung bei Kindern und Jugendlichen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation vor. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Letemovir 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 wurde die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ identifiziert.

Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.

Gemäß der Leitlinie wird bei CMV-positiven Empfängern im Erwachsenenalter eine Prophylaxe mit Letemovir bis Tag 100 nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation empfohlen, bei Hochrisikopatienten im Erwachsenenalter bis Tag 200 nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. In Ausnahmefällen (z.B. vorbestehende Resistenz gegen Letemovir oder im Rahmen einer Sekundärprophylaxe) kann eine prophylaktische Strategie mit Ganciclovir oder Valganciclovir durchgeführt werden. Bei der prophylaktischen Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese mit hohem Risiko für eine

therapieinduzierte Neutropenie verbunden sein kann, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt.

Die Empfehlungen der Leitlinie beziehen sich auf Erwachsene und Kinder. Differenzierte Empfehlungen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen werden jedoch nicht gegeben.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird daher bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist, „beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Kinder und Jugendlichen, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es wird davon ausgegangen, dass bei einer auftretenden CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eine präemptive Therapie eingeleitet wird.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ kann zum Zwecke der Verblindung auch Placebo im Vergleichsarm eingesetzt werden.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Letermovir wie folgt bewertet:

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 (P030) vor. Es handelt sich um eine offene, einarmige Phase-2b-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir bei der Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren, die nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation ein Risiko für die Entwicklung einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion haben. 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). Von den 65 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 63 mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen. Zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) wiesen 7 (11 %) der behandelten Patientinnen und Patienten eine nachweisbare CMV-Virämie auf. Zudem sind 7 (11 %) seronegative Empfängerinnen und Empfänger einer Stammzelltransplantation in der Auswertungspopulation enthalten.

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Pharmakokinetik, sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen in der Kategorie Morbidität, sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine vergleichenden Daten vorliegen, überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zur Altersgruppe der Erwachsenen aus der RCT MK-8228-001 (P001) auf die pädiatrische Population. Mit Beschluss vom 6. Juni 2024 wurde aufgrund der Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität im Endpunkt „schwere CMV-Reaktivierungen/CMV-Erkrankungen“ und im Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ für die Erwachsenenpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letemovir gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse stützt sich auf folgende Aspekte.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) ist für alle pädiatrischen und erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit Indikation zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung identisch. Dadurch ist ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.

Für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitationen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien insbesondere bei seltenen Erkrankungen berücksichtigt.

Darüber hinaus ist die hinreichende Ähnlichkeit in Pathogenese und Krankheitsbild zwischen den Patientenpopulationen ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ist zu entnehmen, dass eine Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder und Jugendliche als sachgerecht angesehen wird, da nicht zu erwarten sei, dass sich die Pathogenese der CMV-Infektion (Virämie) und Erkrankung sowie der Wirkmechanismus von Letemovir bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Erwachsenen unterscheide.¹ Die Aussagen klinischer Experten in der mündlichen Anhörung bestätigen diese Einschätzung.

Für den Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ nach Transplantation liegen identisch operationalisierte Morbiditätsdaten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vor. In der Studie P030 betrug der Anteil der Teilnehmenden mit einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion, definiert als das Auftreten einer Cytomegalievirus-Endorganschädigung oder die Einleitung einer präemptiven Anti-Cytomegalievirus-Therapie aufgrund einer dokumentierten Cytomegalievirus-Virämie, in Woche 24 nach der Transplantation 10,7 % und lag damit unter dem Anteilswert der Gesamtpopulationen der Studie P001 (17,5 %). Die Ergebnisse waren in allen drei Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre, 2 bis unter 12 Jahre und unter 2 Jahre) vergleichbar. Es wurden keine Fälle von Cytomegalievirus-Endorganschäden beobachtet.

Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine CMV-Virämie veranlasst, wobei die patientenindividuelle Einschätzung der klinischen Symptomatik durch die behandelnde Person ebenfalls in die Entscheidung einfließt.

¹ European Medicines Agency. Prevymis; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. S. 37 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevymis-h-c-004536-x-0037-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patientinnen und Patienten wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten und der beobachteten gleichgerichteten Effekte im Morbiditätsendpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Letemovir von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) ausgegangen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Unter Berücksichtigung der festgestellten Unsicherheiten bezüglich der Studie P001 sowie der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Patientenpopulation lässt sich für die Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt feststellen.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Letermovir.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von 0 bis < 18 Jahre und lautet: „zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 15 kg“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) liegen keine direkt vergleichenden Studiendaten vor. Dennoch können auch für dieses Patientenkollektiv Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten und der beobachteten gleichgerichteten Effekte im Morbiditätspunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Letermovir von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) ausgegangen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Patientenpopulation lässt sich für die Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt feststellen.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des IQWiG aus der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

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: 14. Juli 2025):

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 allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder 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. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die Dosierung von Letemovir erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG). 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 der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus– Körpermaße der Bevölkerung zugrunde gelegt.

für Säuglinge im Alter von 0 Jahren 7,6 kg Körpergewicht, für Kinder im Alter von 6 bis unter 7 Jahren 23,6 kg Körpergewicht und für Kinder im Alter von 11 bis unter 12 Jahren 42,1 kg Körpergewicht.² Für Jugendliche im Alter von 17 Jahren wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,2 kg für die Kostenberechnung zugrunde gelegt.³

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, die eine HSCT erhalten haben, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin eine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene tägliche Dosis von 480 mg soll auf 240 mg reduziert werden. In der Studie MK-8228-030 erhielten 66,7 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine Ciclosporin-Gabe, so dass die Dosisanpassung im Rahmen der Kostenberechnung Berücksichtigung findet.

Mit der Behandlung kann am Tag der Stammzelltransplantation begonnen werden und nicht später als 28 Tage nach der Transplantation. Eine Prophylaxe mit Letemovir sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation fortgeführt werden.

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 0 bis 11 Jahre), www.gbe-bund.de

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 17 Jahren), www.gbe-bund.de

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

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	73 – 101	1	73 – 101
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

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					
IFK (240mg)	< 30 kg 40 mg – 120 mg	40 mg – 120 mg	1 x 240 mg	73 - 101	73 x 240 mg – 101 x 240 mg
FTA oder IFK	> 30 kg: 240 mg ⁴ – 480 mg	240 mg – 480 mg	1 x 240 mg – 1 x 480 mg		73 x 240 mg – 101 x 480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

⁴ In Kombination mit Ciclosporin

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Letermovir 240 mg	1 IFK	196,70 €	1,77 €	10,26 €	184,67 €
Letermovir 480 mg	1 IFK	382,06 €	1,77 €	20,53 €	359,76 €
Letermovir 240 mg	28 FTA	5 089,45 €	1,77 €	287,37 €	4 800,31 €
Letermovir 480 mg	28 FTA	10 121,26 €	1,77 €	574,74 €	9 544,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei Antibiotika- und Virustatikahaltigen Infusionslösungen von maximal 39 € pro applikationsfertige Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 der 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-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025

Fachinformation zu Letermovir (Prevymis); PREVYMIS® 240 mg/-480 mg Filmtabletten; Stand: April 2025

Fachinformation zu Letermovir (Prevymis); PREVYMIS® Granulat im Beutel. Stand: April 2025

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 12. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 14. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Letermovir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2025 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 6. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2025 statt.

Mit Schreiben vom 23. September 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Oktober 2025 übermittelt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. September 2025 14. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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-Reaktivierung/

Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre, ≥ 5 kg)

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Dezember 2025 (Banz AT 05.01.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Letermovir gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Prophylaxe von CMV-Erkrankungen bei Erwachsenen nach Nierentransplantation [D+/R-]“ (BAnz AT 10.07.2024 B4), zuletzt geändert am 8. August 2024 (BAnz AT 06.09.2024 B3), nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Letermovir

Beschluss vom: 6. November 2025

In Kraft getreten am: 6. November 2025

BAnz AT 20.01.2026 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. November 2025):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Erwachsenen.
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Erwachsenen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Erwachsenen.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Erwachsenen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-67) und dem Addendum (A25-126), sofern nicht anders indiziert.

Studie MK-8228-030 (P030): offene Phase 2-Studie, pädiatrische Patientinnen und Patienten (0 bis < 18 Jahren)

Mortalität

Endpunkt	Letermovir	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)		
Gesamt mortalität ^b	63	6 (9,5)

Morbidität

Endpunkt	Letermovir	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidität (bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation)		
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 ^c	56	6 (10,7)
Einleiten einer PET ^c	56	6 (10,7)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung ^c	56	0 (0,0)

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen^d

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Letermovir	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (bis Woche 18, UEs, ergänzend dargestellt)		
	63	63 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bis Woche 18, SUE)		
	63	38 (60,3)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (bis Woche 18)		
	63	8 (12,7)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Letermovir	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
a. All-Participants-as-Treated-Population des pU, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. b. Der pU legt keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. c. Werte beziehen sich auf die Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn festgestellt wurde. d. Nebenwirkungen wurden in der Studie MK-8228-030 bis 4 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 18 nach Stammzelltransplantation) erhoben. Abkürzungen: CMV: Cytomegalievirus; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PET: präemptive Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

circa 160 bis 240 Patientinnen und Patienten

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: 14. Juli 2025):

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 allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation oder eine Nierentransplantation erhalten haben, erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir	13 480,91 € - 38 179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Letermovir	Herstellung antibiotika- und virustatikahaltiger Infusionslösungen	39,00 €	73 - 101	73 - 101	2 847 € - 3 939 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. November 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT tt.20.01.2026 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Letermovir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Oktober 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach S



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre, ≥ 5 kg)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Letermovir
- **Handelsname:** Prevmis
- **Therapeutisches Gebiet:** Cytomegalievirus-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-15-D-1184

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 368,93 kB)

Modul 2

(PDF 400,24 kB)

Modul 3

(PDF 1.009,40 kB)

Modul 4

(PDF 1,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,37 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Letermovir (Prevymis)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

CMV-seropositive Empfänger [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Letermovir: beobachtendes Abwarten

Stand der Information: April 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 575,17 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 207,42 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Letermovir - 2025-05-15-D-1184*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.02.2018 (Verfahren abgeschlossen) (aufgehoben)

Verfahren vom 15.12.2023 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2023 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.05.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. September 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Letermovir

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.09.2025
Prof. Dr. med. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster	25.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2025
Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz, Leitung des Bereiches Stammzelltransplantation, Leiterin der Hodgkin-Studienzentrale, Oberärztin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen	06.09.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frl. Dr. Kohl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Seddiqzai	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster						
Hr. Prof. Dr. Groll	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Mauz-Körholz, Leitung des Bereiches Stammzelltransplantation, Leiterin der Hodgkin-Studienzentrale, Oberärztin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen						
Fr. Prof. Dr. Mauz-Körholz	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Letermovir / PREVYMIS®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Ableitung des Zusatznutzens für Letermovir auf Basis eines Evidenztransfers</u> Die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln unterliegen gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 der Europäischen Union (EU) über Kinderarzneimittel und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) einer speziellen Zulassungsregulierung, um die Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimittel für Kinder und Jugendliche sicherzustellen. Hiermit sollen die Besonderheiten bei der Durchführung von klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden. Von hoher Bedeutsamkeit ist dabei der Grundsatz der Vermeidung unnötiger klinischer Studien bei der pädiatrischen Patientenpopulation, ohne die Evidenzbasis zu schwächen (1). MSD Position: Basis der Nutzenbewertung von Letermovir sollte die Möglichkeit eines Evidenztransfers in Anlehnung gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 der Europäischen Union (EU) über Kinderarzneimittel und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA sein. Die EU-Verordnung verfolgt an erster Stelle das Ziel, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit geprüften und qualitätsgesicherten Arzneimitteln zu verbessern.	<u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Die Übertragbarkeit der Ergebnisse stützt sich auf folgende Aspekte. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) ist für alle pädiatrischen und erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit Indikation zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung identisch. Dadurch ist ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitationen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien insbesondere bei seltenen Erkrankungen berücksichtigt. Darüber hinaus ist die hinreichende Ähnlichkeit in Pathogenese und Krankheitsbild zwischen den Patientenpopulationen ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ist zu entnehmen, dass eine Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder und Jugendliche als sachgerecht angesehen wird, da nicht zu erwarten sei, dass sich die Pathogenese der CMV-Infektion (Virämie) und Erkrankung sowie der Wirkmechanismus von Letermovir bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit ist zum Schutz der Kinder und Jugendlichen deshalb vorrangig auf bereits vorhandene Daten aus der Erwachsenenpopulation zurückzugreifen, und die Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (1). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Letemovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und – Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Gewicht von mindestens 5 kg, sind alle Voraussetzungen für einen Evidenztransfer der Evidenz der erwachsenen Studie MK-8228-001 (nachfolgend als P001 bezeichnet) auf die pädiatrische Studie MK-8228-030 (nachfolgend als P030 bezeichnet) erfüllt. Es liegt die identische zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vor, sowie sind der Wirkmechanismus und das Erkrankungsbild vergleichbar. Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und der Sicherheit wird anhand der Daten der beiden Studien ebenfalls angenommen. Diesem Vorgehen folgt auch die EMA, die den Evidenztransfer im European Assessment Reports (EPAR) heranzieht. Nachfolgend wird in den spezifischen Aspekten auf die Kritikpunkte des IQWiG eingegangen und erläutert, wieso aus der vorliegenden Evidenz ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann:	Vergleich zu Erwachsenen unterscheide.⁶ Die Aussagen klinischer Experten in der mündlichen Anhörung bestätigen diese Einschätzung. Für den Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ nach Transplantation liegen identisch operationalisierte Morbiditätsdaten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vor. In der Studie P030 betrug der Anteil der Teilnehmenden mit einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion, definiert als das Auftreten einer Cytomegalievirus-Endorganschädigung oder die Einleitung einer präemptiven Anti-Cytomegalievirus-Therapie aufgrund einer dokumentierten Cytomegalievirus-Virämie, in Woche 24 nach der Transplantation 10,7 % und lag damit unter dem Anteilswert der Gesamtpopulationen der Studie P001 (17,5 %). Die Ergebnisse waren in allen drei Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre, 2 bis unter 12 Jahre und unter 2 Jahre) vergleichbar. Es wurden keine Fälle von Cytomegalievirus-Endorganschäden beobachtet. Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine CMV-Virämie veranlasst, wobei die patientenindividuelle Einschätzung der klinischen Symptomatik durch die behandelnde Person ebenfalls in die Entscheidung einfließt. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patientinnen und Patienten wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

⁶ European Medicines Agency. Prevymis; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. S. 37 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevymis-h-c-004536-x-0037-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Bei der im Dossier dargestellten orientierende Recherche zur Suche nach der zVT wurde keine klinische Evidenz zu beobachtendem Abwarten identifiziert. 2) Eine vollständige tabellarische Aufbereitung der Studiencharakteristika, Studienpopulationen und Interventionscharakteristika, sowie der Operationalisierung und Ergebnisse des relevanten Endpunktes Klinisch bedeutsame CMV-Infektion 24 Wochen nach Transplantation wird mit dieser Stellungnahme eingereicht. 3) Die Subgruppe für die angrenzende Altersgruppe der erwachsenen Studie P001 (≥ 18 - < 25-Jährige) zum Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wird in dieser Stellungnahme nachgereicht. Die Anteile dieser angrenzenden Altersgruppe sind mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Fazit: Bei diesen bereitgestellten Analysen handelt es sich um die bestverfügbare Evidenz von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und –Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Gewicht von mindestens 5 kg. Die mit der Stellungnahme eingereichten Analysen unterstützen zusätzlich die Ergebnisse des Evidenztransfers. Aus diesem Grund leitet MSD einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Population ab.	In Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten und der beobachteten gleichgerichteten Effekte im Morbiditätsendpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Letermovir von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) ausgegangen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Unter Berücksichtigung der festgestellten Unsicherheiten bezüglich der Studie P001 sowie der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Patientenpopulation lässt sich für die Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.12 Zeile 36 - Seite I.13 Zeile 1	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf Seite I.12 f., dass der pU keine Studien oder sonstigen Informationen vorlegt, anhand derer er den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) für die Population der vorliegenden Fragestellung einschätzt. MSD Position: Im Rahmen einer zielgerichteten, orientierenden Recherche zur Suche nach der zVT konnten keine klinischen Studien identifiziert werden, die Rückschlüsse auf den Verlauf der Erkrankung unter der zVT zulassen. Retrospektive Daten zeigen, dass eine CMV-Reaktivierung bei Kindern und Jugendlichen zu einem erhöhten Einleiten einer präemptiven Therapie und somit zu einem erhöhten Einsatz myelo- und nephrotoxischer Substanzen führt. Dies trägt wiederum negativ zur Gesamtmortalität bei und verdeutlicht den therapeutischen Bedarf für die pädiatrische Patientenpopulation (2,3). Es bleibt festzuhalten, dass lediglich retrospektive Daten und keinerlei klinische Evidenz zum Verlauf der Erkrankung unter der zVT vorliegen. Aus diesem Grund stellt ein Evidenztransfer in diesem Fall	Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die bestmögliche Evidenz dar, um eine sachgerechte Aussage zum Zusatznutzen für Letemovir als Prophylaxe für die pädiatrische Population zu treffen.	
Seite I.13 Zeile 1 - 4	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf Seite I.13 an, dass keine systematische Informationsbeschaffung vorliegt, die geeignet wäre, alle potenziell relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. MSD Position: MSD erachtet eine orientierende Recherche mit einer Suche nach der zVT, die zielgerichtet im hier vorliegenden Anwendungsgebiet alle geforderten Datenbanken und Register nach klinischen Studien durchsucht hat, als zielführend. Im Rahmen der Recherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: - Webseite des G-BA - Google - Google Scholar - DIMDI	Die Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Clinicaltrials.gov - EU-CTR - OVID (EMBASE, MEDLINE, Cochrane) - Copilot Insgesamt wurden 1306 Treffer identifiziert und gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Es konnten keine Treffer eingeschlossen werden, somit sind keinerlei Hinweise zu finden, dass es klinische Evidenz zu beobachtendem Abwarten in der vorliegenden pädiatrischen Patientenpopulation gibt (4). Fazit: Es wurde eine ausführliche orientierende Recherche durchgeführt. Diese Recherche ist so umfassend gestaltet und methodisch sauber durchgeführt, dass davon ausgegangen werden kann, dass eine systematische Literaturrecherche keinerlei neue Erkenntnisse liefert. Somit kann eine Bewertung des Zusatznutzens anhand des vorliegenden Evidenztransfers durchgeführt werden. Das eine systematische Literaturrecherche nicht zwingend für die Bewertung eines Zusatznutzen im Kontext der Bewertung vulnerabler pädiatrischer Patientengruppen nötig ist, zeigt sich auch in vergangenen Verfahren. So hat der G-BA im Verfahren zu Vandetanib mit Evidenztransfer (2017-01-15-D-270) auch ohne die	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durchführung einer systematischen Suche nach der zVT einen Zusatznutzen vergeben (5).	
Seite I.13 Zeile 5 – 12	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf Seite I.13 an, dass für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu der herangezogenen Studie P001 keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vorlägen. MSD Position: Die Daten der pädiatrischen Studie P030 und der erwachsenen Studie P001 zur Anerkennung eines Evidenztransfers wurden transparent in den jeweiligen Dossiers dargestellt und im Fließtext zueinander in Bezug gesetzt. Damit enthält das pädiatrische Dossier die wichtigsten Aspekte zur Vergleichbarkeit der Populationen als Grundlage für den Evidenztransfer. Um dennoch auf die Anmerkungen aus der Nutzenbewertung einzugehen, werden in dieser Stellungnahme die Studiencharakteristika, die Interventionscharakteristika, die Studienpopulationen, sowie die Operationalisierungen und die	Die hinreichende Ähnlichkeit in Pathogenese und Krankheitsbild zwischen den Patientenpopulationen ist ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) ist zu entnehmen, dass eine Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder und Jugendliche als sachgerecht angesehen wird, da nicht zu erwarten sei, dass sich die Pathogenese der CMV-Infektion (Virämie) und Erkrankung sowie der Wirkmechanismus von Letemovir bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Erwachsenen unterscheide. ⁷ Die Aussagen klinischer Experten in der mündlichen Anhörung bestätigen diese Einschätzung.

⁷ European Medicines Agency. Prevymis; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. S. 37 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevymis-h-c-004536-x-0037-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse des relevanten Endpunktes Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus den beiden Studien tabellarisch gegenüber dargestellt. Da in der Nutzenbewertung keine Aussage dazu getroffen wurde, welche Art der Aufbereitung gefordert ist, wird vorgegangen wie in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung zum Verfahren Lumacaftor/Ivacaftor (2023-07-15-D-947). In der Nutzenbewertung zu diesem Verfahren, hatte das IQWiG ebenfalls eine unzureichende Aufarbeitung der Daten festgestellt. In der Stellungnahme hatte der pU anschließend eine tabellarische Gegenüberstellung der Studiencharakteristika, die Studienpopulationen, der Interventionscharakteristika, sowie der Operationalisierungen der relevanten Endpunkte und die Ergebnisse zu den Endpunkten aus der im Dossier dargestellten und für den Evidenztransfer herangezogenen Studien eingereicht (6). Eine ähnliche Aufbereitung wird mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (Tabelle 1-5). Fazit: Aus der tabellarischen Gegenüberstellung geht vor, dass der primäre Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation identisch operationalisiert ist und die Anteile des Auftretens einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion der Gesamtpopulationen der Studien P030 und P001 unter Letemovir	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar sind (10,7 % vs. 17,5 %). Somit liegen keine Gründe vor, die gegen eine Vergleichbarkeit der Studien und damit gegen den Evidenztransfer sprechen würden.	
Seite I.13 Zeile 13 - 16	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf Seite I.13 an, dass Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter, insbesondere in der direkt angrenzenden Altersgruppe, gänzlich fehlen würden. MSD Position: Grundsätzlich ist die Interpretierbarkeit von Daten auf Basis von post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen, insbesondere wenn diese sehr geringe Fallzahlen umfassen, als schwierig einzustufen. Um auf die Anmerkung in der Nutzenbewertung dennoch einzugehen, sind in der Stellungnahme die Anteile der Patient:innen zwischen ≥ 18 und < 25 Jahren mit einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation aus der Studie P001 dargestellt (Tabelle 1). Hierbei handelt es sich um N=11 (Letermovir-Arm) vs. N=9 Patienten (Placebo-Arm). Es ist festzustellen, dass die Anteile aus der pädiatrischen Population, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation	Für den Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ nach Transplantation liegen identisch operationalisierte Morbiditätsdaten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vor. In der Studie P030 betrug der Anteil der Teilnehmenden mit einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion, definiert als das Auftreten einer Cytomegalievirus-Endorganschädigung oder die Einleitung einer präemptiven Anti-Cytomegalievirus-Therapie aufgrund einer dokumentierten Cytomegalievirus-Virämie, in Woche 24 nach der Transplantation 10,7 % und lag damit unter dem Anteilswert der Gesamtpopulationen der Studie P001 (17,5 %). Die Ergebnisse waren in allen drei Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre, 2 bis unter 12 Jahre und unter 2 Jahre) vergleichbar.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufwiesen, weiterhin vergleichbar mit der angrenzenden Altersgruppe der ≥ 18 - < 25-Jährigen aus der Studie P001 sind (Tabelle 1). Auch im Nutzenbewertungsverfahren 2023-12-15-D-1003 zu den erwachsenen Patient:innen zeigen die vorgelegten präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie P001 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (7). Aus all diesen Gründen ist der Evidenztransfer auf Basis der Gesamtpopulation der Studie P001 zu erfolgen.	
Seite I.13 Zeile 18 - 26	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf Seite I.13 an, dass der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung, auf dem der Zusatznutzen von Letemovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruhen würde, in der Studie P030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben wurde. MSD Position: In dem Verfahren mit der Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003 sieht der G-BA die beiden in dem Dossier dargestellten Morbiditätsendpunkte klinisch bedeutsame CMV-Infektion und schwere CMV-Reaktivierungen/ CMV-Erkrankungen als patientenrelevant an und leitet unter Betrachtung beider Endpunkte einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab (8). Der primäre Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus der Studie P001	Für den Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ nach Transplantation liegen identisch operationalisierte Morbiditätsdaten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vor. In der Studie P030 betrug der Anteil der Teilnehmenden mit einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion, definiert als das Auftreten einer Cytomegalievirus-Endorganschädigung oder die Einleitung einer präemptiven Anti-Cytomegalievirus-Therapie aufgrund einer dokumentierten Cytomegalievirus-Virämie, in Woche 24 nach der Transplantation 10,7 % und lag damit unter dem Anteilswert der Gesamtpopulationen der Studie P001 (17,5 %). Die Ergebnisse waren in allen drei Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre, 2 bis unter 12 Jahre und unter 2 Jahre) vergleichbar. Es wurden keine Fälle von Cytomegalievirus-Endorganschäden beobachtet. Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine CMV-Virämie

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist in der pädiatrischen, Phase IIb Dosisfindungsstudie P030 sekundär erfasst worden und identisch operationalisiert (Tabelle 3). Die Anteile des Auftretens einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion jeweils zu Woche 24 nach Transplantation (10,7 % vs. 17,5 %), sind in beiden Studien vergleichbar (Tabelle 1). Eine zusätzliche Analyse der Anteile der angrenzenden Altersgruppe der $\geq 18 - < 25$-Jährigen aus der Studie P001 zeigt, dass die Anteile dieser Altersgruppe mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar ist (18,2 % vs. 17,5 %) und somit davon ausgegangen kann, dass sich die Gesamtpopulation der Studie P001 für die Übertragung des Zusatznutzens eignet. Der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung wurde in der Studie P030 nicht erhoben und konnte somit nicht für den Evidenztransfer herangezogen werden.	veranlasst, wobei die patientenindividuelle Einschätzung der klinischen Symptomatik durch die behandelnde Person ebenfalls in die Entscheidung einfließt. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patientinnen und Patienten wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 1: Vergleichende Darstellung der Anteile des Endpunktes Klinisch bedeutsame CMV-Infektion 24 Wochen nach Transplantation

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion 24 Wochen nach Transplantation	Studie MK-8228-030^a				Studie MK-8228-001^b			
	Total	< 2 Jahre	2 - < 12 Jahre	12 - < 18 Jahre	≥ 18 - < 25 - jährige Letermovir – Arm	≥ 18 - < 25 - jährige Placebo – Arm	Gesamtpopulation Letermovir – Arm N = 325 ^c n (%)	Gesamtpopulation Placebo – Arm N = 170 ^c n (%)
	N = 56 ^c n (%)	N = 7 ^c n (%)	N = 24 ^c n (%)	N = 25 ^c n (%)	N = 11 ^c n (%)	N = 9 ^c n (%)		
Versager:innen (Failures) bis Woche 24 nach Transplantation ^d	14 (25,0)	2 (28,6)	6 (25,0)	6 (24,0)	3 (27,3)	7 (77,8)	122 (37,5)	103 (60,6)
Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion	6 (10,7)	1 (14,3)	3 (12,5)	2 (8,0)	2 (18,2)	3 (33,3)	57 (17,5)	71 (41,8)
Einleiten einer PET	6 (10,7)	1 (14,3)	3 (12,5)	2 (8,0)	2 (18,2)	3 (33,3)	52 (16,0)	68 (40,0)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch vor Woche 24	8 (14,3)	1 (14,3)	3 (12,5)	4 (16,0)	1 (9,1)	4 (44,4)	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (2,8)	5 (2,9)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023

b: Database Lock Date: 28. Januar 2017

c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set

d: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge, d. h., wenn ein:e Patient:in ein Failure aufgrund des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung hatte und die Studie abbrach, wird nur das Auftreten der CMV-Endorganerkrankung berücksichtigt

CMV: Cytomegalievirus; PET: Präemptive Therapie

Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der Studiencharakteristika

Studiencharakteristika		
Studie	MK-8228-030	MK-8228-001
Studiendesign	Multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Dosisfindungsstudie	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, parallel, multizentrisch
Population	Pädiatrische CMV seropositive Empfänger:innen [R+] einer alloHSCT	Erwachsene CMV seropositive Empfänger:innen [R+] einer alloHSCT
Intervention (Zahl der randomisierten Patienten)	Letermovir: < 2 Jahre: N = 8 2 - < 12 Jahre: N = 29 12 - < 18 Jahre: N = 28	ITT-Population: Letermovir (N = 376) Placebo (N = 194) FAS-Population: Letermovir (N = 325) Placebo (N = 170) APaT-Population: Letermovir (N = 373) Placebo (N = 192)
Studiendauer/Datenschnitte	Behandlung: Vom Tag der Transplantation bis zu Woche 14 nach Transplantation Database Cutoff Date: 12. September 2023	Screening^a: Maximal 5 Tage vor Therapiebeginn Randomisierung: Innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation Behandlung^b: Prophylaxe mit Letermovir oder Placebo bis Woche 14 nach Transplantation Nachbeobachtung/ Analysezeitpunkte^c: - Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende) - Woche 16 nach Transplantation - Woche 24 nach Transplantation (12. September 2016) - Woche 48 nach Transplantation (28. Januar 2017)
Ort und Zeitraum der Durchführung	28 Studienzentren in 11 Ländern: Australien (3), Kolumbien (3), Frankreich (1), Deutschland (2),	67 Studienzentren in 20 Ländern: Österreich (2) Belgien (2) Brasilien (1) Kanada (1) Finnland (1) Frankreich (3) Deutschland (4) Italien (4) Japan (5)

Studiencharakteristika		
Studie	MK-8228-030	MK-8228-001
	Israel (3), Japan (2), Mexiko (1), Polen (2), Spanien (2), Türkei (3), USA (6)	Korea (4) Litauen (1) Neuseeland (1) Peru (1) Polen (2) Rumänien (1) Spanien (5) Schweden (2) Türkei (4) Vereinigtes Königreich (2) Vereinigte Staaten (21) Studienperiode: 06/2014 – 11/2016
Primärer Endpunkt, patientenrelevante Sekundäre Endpunkte	Primäre Endpunkte: Pharmakokinetik Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Nebenwirkungen	Primärer Endpunkt: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation Sekundäre Endpunkte: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation, Nebenwirkungen Explorative Endpunkte: Gesamtmortalität, Bakterielle und/oder fungale Infektionen, GvHD, Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung, Engraftment, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT)
a: Die Patient:innen wurden 15 Tage vor Transplantation bis 28 Tage nach Transplantation gescreent. Die Ergebnisse des Screenings mussten innerhalb von 5 Tagen vor dem geplanten Tag der Randomisierung vorliegen. Plasmaproben wurden anhand der CMV-DNA-PCR-Methode auf CMV-Virämie getestet (beim anfänglichen Screening genügte der Nachweis des Nicht-Vorliegens einer CMV-Virämie durch ein lokales Labor). Falls kein Nachweis der Virämie erfolgte, wurden die Patient:innen bis zum Tag der Randomisierung (Tag 1) einmal wöchentlich von einem Zentrallabor anhand der CMV-DNA-PCR-Untersuchung getestet. b: Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen (dies entspricht Woche 14 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 28 Tage nach Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach Transplantation). c: Alle verfügbaren Analysezeitpunkte werden im Dossier transparent dargestellt. allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; APaT: All-Participants-as-Treated; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Transplantat-gegen-		

Studiencharakteristika		
Studie	MK-8228-030	MK-8228-001
Wirt-Reaktion; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der Operationalisierung des Endpunktes Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Endpunkt	MK-8228-001	MK-8228-030
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion-Operationalisierung	Der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist primärer Endpunkt der Studie und ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Einleiten einer PET, gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen oder • Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, gestützt anhand der Definitionen im Prüfplan und von einem unabhängigen, verblindeten Clinical Adjudication Committee (CAC) bestätigt. Die Operationalisierung erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat. Neben Anteilen des kombinierten Endpunkts, werden auch die Analysen der Einzelkomponenten dargestellt. Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten wurden fehlende Werte nach dem präspezifizierten Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz ersetzt. D. h. Patient:innen, bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt. Failures (Versager) waren definiert als: • Patient:innen, bei denen eine PET eingeleitet wurde • Patient:innen, bei denen eine CMV-Endorganerkrankung auftrat • Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben • Patient:innen, für die eine Messung fehlte	Der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Einleiten einer PET, gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen oder • Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, gestützt anhand der Definitionen im Prüfplan und von einem unabhängigen, verblindeten Clinical Adjudication Committee (CAC) bestätigt. Die Operationalisierung erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat. Neben den Anteilen des kombinierten Endpunkts, werden auch die Anteile der Einzelkomponenten dargestellt. Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten wurden fehlende Werte nach dem präspezifizierten Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz ersetzt. D. h. Patient:innen, bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt. Versager:innen (Failures) waren definiert als: • Patient:innen, bei denen eine PET eingeleitet wurde • Patient:innen, bei denen eine CMV-Endorganerkrankung auftrat • Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben • Patient:innen, für die eine Messung fehlte

Tabelle 4: Vergleichende Darstellung der Charakterisierung der Studienpopulationen

Charakterisierung Studienpopulationen	der	Studie MK-8228-030 ^a				Studie MK-8228-001 ^b			
		12 - < 18 Jahre ^a	2 - < 12 Jahre ^a	< 2 Jahre ^a	Total ^a	≥ 18 - < 25 - Jährige Letermovir – Arm ^b	≥ 18 - < 25 - Jährige Placebo – Arm ^b	Gesamtpopulation Letermovir – Arm ^b	Gesamtpopulation Placebo – Arm ^b
		N = 25 ^c	N = 24 ^c	N = 7 ^c	N = 56 ^c	N = 11 ^c	N = 9 ^c	N = 325 ^c	N = 170 ^c
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht, n (%)									
Männlich		15 (53,6)	22 (81,5)	7 (87,5)	44 (69,8)	5 (45,5)	6 (66,6)	176 (54,2)	104 (61,2)
Weiblich		13 (46,4)	5 (18,5)	1 (12,5)	19 (30,2)	6 (54,5)	3 (33,3)	149 (45,8)	66 (38,8)
Alter (Jahre)									
≥ 75		N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	1 (0,3)	1 (0,6)
65 – 74		N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	52 (16,0)	30 (17,6)
51 – 64		N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	133 (40,9)	70 (41,2)
36 – 50		N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	90 (27,7)	46 (27,1)
35 – 18		N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.	49 (15,1)	23 (13,5)
12 - < 18		28 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (44,4)	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.
7 - < 12		0 (0,0)	14 (51,9)	0 (0,0)	14 (22,2)	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.
2 - < 7		0 (0,0)	13 (48,1)	0 (0,0)	13 (20,6)	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.
1 - < 2		0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (4,8)	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.
< 1		0 (0,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	5 (7,9)	N. v.	N. v.	N. v.	N. v.

Charakterisierung Studienpopulationen	der	Studie MK-8228-030 ^a				Studie MK-8228-001 ^b			
		12 - < 18 Jahre ^a	2 - < 12 Jahre ^a	< 2 Jahre ^a	Total ^a	≥ 18 - < 25 - Jährige Letermovir – Arm ^b	≥ 18 - < 25 - Jährige Placebo – Arm ^b	Gesamtpopulation Letermovir – Arm ^b	Gesamtpopulation Placebo – Arm ^b
		N = 25 ^c n (%)	N = 24 ^c n (%)	N = 7 ^c n (%)	N = 56 ^c n (%)	N = 11 ^c n (%)	N = 9 ^c n (%)	N = 325 ^c n (%)	N = 170 ^c n (%)
Mittelwert		14,1	6,6	0,7	9,1	21,6	21,1	51,4	51,9
SD		1,5	3,2	0,3	5,3	1,7	1,8	13,1	13,8
Median		13,5	7,0	0,7	11,0	22,0	21,0	54,0	55,0
Spannweite		12 - 17	2 - 11	0 - 1	0 - 17	18,0 – 23,0	19,0 – 24,0	18,0 – 75,0	19,0 – 76,0
Abstammung ^d , n (%)									
Asiatisch		6 (21,4)	3 (11,1)	0 (0,0)	9 (14,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	35 (10,8)	11 (6,5)
Schwarz Afroamerikaner	oder	3 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	5 (1,5)	4 (2,4)
Mehrere		4 (14,3)	2 (7,4)	1 (12,5)	7 (11,1)	1 (9,1)	0 (0,0)	16 (4,9)	7 (4,1)
Weiß		15 (53,6)	22 (81,5)	7 (87,5)	44 (69,8)	9 (81,8)	8 (88,9)	268 (82,5)	148 (87,1)
Ethnie, n (%)									
Hispanisch oder Latino		9 (32,1)	4 (14,8)	1 (12,5)	14 (22,2)	2 (18,2) ^e	2 (22,2) ^e	24 (7,4) ^e	10 (5,9) ^e
Nicht Hispanisch oder Latino		14 (50,0)	21 (77,8)	6 (75,0)	41 (65,1)	9 (81,8)	7 (77,8)	301 (92,6)	160 (94,1)
Nicht berichtet		4 (14,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	5 (7,9)				
Unbekannt		1 (3,6)	2 (7,4)	0 (0,0)	3 (4,8)				
Ausgangswert Körpergewicht (kg)									
Mittelwert		55,2	24,3	8,8	36,0	66,5	74,7	77,3	75,5
SD		17,75	9,56	3,22	22,31	23,0	18,3	17,9	15,4

Charakterisierung Studienpopulationen	der	Studie MK-8228-030 ^a				Studie MK-8228-001 ^b			
		12 - < 18 Jahre ^a	2 - < 12 Jahre ^a	< 2 Jahre ^a	Total ^a	≥ 18 - < 25 - Jährige Letermovir – Arm ^b	≥ 18 - < 25 - Jährige Placebo – Arm ^b	Gesamtpopulation Letermovir – Arm ^b	Gesamtpopulation Placebo – Arm ^b
		N = 25 ^c n (%)	N = 24 ^c n (%)	N = 7 ^c n (%)	N = 56 ^c n (%)	N = 11 ^c n (%)	N = 9 ^c n (%)	N = 325 ^c n (%)	N = 170 ^c n (%)
Median		53,8	23,4	7,8	32,4	20,8	22,5	75,7	75,0
Spannweite		28,7 – 95,0	10,4 – 43,8	5,1 – 13,7	5,1 – 95,0	47,5 – 125,3	50,2 – 101,0	35,1 – 141,5	45,0 – 112,2
Region, n (%)									
Asien-Pazifik		8 (28,6)	3 (11,1)	0 (0,0)	11 (17,5)	1 (9,1)	0 (0,0)	31 (9,5)	7 (4,1)
Lateinamerika		5 (17,9)	2 (7,4)	1 (12,5)	8 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,2)	2 (1,2)
Europa		9 (32,1)	19 (70,4)	6 (75,0)	34 (54,0)	6 (54,5)	4 (44,4)	161 (49,5)	87 (51,2)
Nordamerika		6 (21,4)	3 (11,1)	1 (12,5)	10 (15,9)	4 (36,4)	5 (55,6)	129 (39,7)	74 (43,5)
Immunsuppressiva, n (%)									
Cyclosporin A		19 (67,9) ^g	16 (59,3) ^g	7 (87,5) ^g	42 (66,7) ^g	4 (36,4) ^f	5 (55,6) ^f	162 (49,8) ^f	90 (52,9) ^f
Tacrolimus		9 (32,1) ^g	7 (25,9) ^g	1 (12,5) ^g	17 (27,0) ^g				
Andere		0 (0,0) ^g	4 (14,8) ^g	0 (0,0) ^g	4 (6,3) ^g	7 (63,6) ^f	4 (44,4) ^f	163 (50,2) ^f	78 (45,9) ^f
CMV-DNA zu Behandlungsbeginn									
Nachgewiesen		3 (10,7)	3 (11,1)	1 (12,5)	7 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht nachgewiesen		25 (89,3)	24 (88,9)	7 (87,5)	56 (88,9)	11 (100,0)	9 (100,0)	325 (100,0)	170 (100,0)
Spendertyp									

Charakterisierung Studienpopulationen	der	Studie MK-8228-030 ^a				Studie MK-8228-001 ^b			
		12 - < 18 Jahre ^a	2 - < 12 Jahre ^a	< 2 Jahre ^a	Total ^a	≥ 18 - < 25 - Jährige Letermovir – Arm ^b	≥ 18 - < 25 - Jährige Placebo – Arm ^b	Gesamtpopulation Letermovir – Arm ^b	Gesamtpopulation Placebo – Arm ^b
		N = 25 ^c n (%)	N = 24 ^c n (%)	N = 7 ^c n (%)	N = 56 ^c n (%)	N = 11 ^c n (%)	N = 9 ^c n (%)	N = 325 ^c n (%)	N = 170 ^c n (%)
Verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung		6 (21,4)	2 (7,4)	1 (12,5)	9 (14,3)	4 (36,4)	2 (22,2)	108 (33,2)	58 (34,1)
Verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung		9 (32,1)	8 (29,6)	2 (25,0)	19 (30,2)	2 (18,2)	1 (11,1)	52 (16,0)	18 (10,6)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung		9 (32,1)	15 (55,6)	5 (62,5)	29 (46,0)	2 (18,2)	4 (44,4)	122 (37,5)	70 (41,2)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht- Übereinstimmung		4 (14,3)	2 (7,4)	0 (0,0)	6 (9,5)	3 (27,3)	2 (22,2)	43 (13,2)	24 (14,1)
Konditionierung									
Myeloablativ		25 (89,3)	24 (88,9)	6 (75,0)	55 (87,3)	7 (63,6)	7 (77,8)	154 (47,4)	117 (68,8)
Konditionierung mit reduzierter Intensität		3 (10,7)	1 (3,7)	2 (25,0)	6 (9,5)	1 (9,1)	1 (11,1)	86 (26,5)	43 (25,3)
Nicht myeloablativ		0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (27,3)	1 (11,1)	85 (26,2)	10 (5,9)
a: Database Cutoff Date: 12. September 2023 b: Database Lock Date: 28. Januar 2017 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set d: Die Abstammung mit den meisten Patient:innen wird dargestellt e: Die Gruppe der nicht Hispanischen oder Lateinamerikanischen beinhaltet auch jene Patient:innen mit fehlenden Werten und unbekannter Ethnizität									

Charakterisierung Studienpopulationen	der	Studie MK-8228-030 ^a				Studie MK-8228-001 ^b			
		12 - < 18 Jahre ^a	2 - < 12 Jahre ^a	< 2 Jahre ^a	Total ^a	≥ 18 - < 25 - Jährige Letermovir – Arm ^b	≥ 18 - < 25 - Jährige Placebo – Arm ^b	Gesamtpopulation Letermovir – Arm ^b	Gesamtpopulation Placebo – Arm ^b
		N = 25 ^c n (%)	N = 24 ^c n (%)	N = 7 ^c n (%)	N = 56 ^c n (%)	N = 11 ^c n (%)	N = 9 ^c n (%)	N = 325 ^c n (%)	N = 170 ^c n (%)

f: Patient:innen wurden zur Gruppe 'Ciclosporin A' gezählt, wenn sie während der Behandlungsphase Ciclosporin A entweder alleine oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Patient:innen in der Gruppe 'Andere' erhielten ein anderes Immunsuppressivum (Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Ieflunomide, Mycophenolate)

g: Patient:innen werden in der Cyclosporin-A (CsA)-Zeile erfasst, wenn sie während der Behandlungsphase CsA als Begleittherapie mit oder ohne andere Immunsuppressiva erhalten haben. Ein Tacrolimus-Regime beinhaltet die gleichzeitige Verwendung von Tacrolimus mit oder ohne anderen Immunsuppressiva (außer CsA). Patient:innen in der Zeile "Andere" haben ein Regime erhalten, das andere Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Leflunomid, Mycophenolat), außer CsA oder Tacrolimus, enthält

CMV: Cytomegalievirus, N.v: Nicht verfügbar

Tabelle 5 Vergleichende Darstellung der Interventionscharakteristika

Interventionscharakteristika	MK-8228-030	MK-8228-001
Letermovir	Letermovir zwischen 10 mg und 480 mg täglich (abhängig von Alter und Gewicht) oder 10 mg und 240 mg täglich (abhängig von Alter und Gewicht) bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin A, oral oder i. v. Behandlungsdauer: 14 Wochen (ca. 100 Tage)	Letermovir 480 mg täglich oder 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe einer CsA-haltigen GvHD Prophylaxe oral oder i. v. Behandlungsdauer: 73-101 Tage Behandlungsbeginn: zwischen dem Tag der Transplantation und Tag 28 nach Transplantation Behandlungsende: Tag 100 nach Transplantation
Placebo	Nicht gegeben	Placebo oral oder i. v.
Ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in Phase etc.	Erlaubte Begleittherapien während und bis <u>14 Tage nach der Behandlungsphase:</u>	Die Einleitung einer zusätzlichen präemptiven CMV-Behandlung basiert auf einer

	• Ciclosporin: In Kombination mit Letemovir (Dosis von Letemovir muss angepasst werden) • Standard-Antibiotikaprophylaxe • Atorvastatin • Fluvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin • Repaglidin, Rosiglitazon • Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Midazolam, Amiodaron • Voriconazol, Phenytoin, Warfarin, Protonen Pumpen-Inhibitoren, Omeprazol und Pantaprazol <u>Nicht erlaubte Begleittherapien während und bis 14 Tage nach der Behandlungsphase:</u> • HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) - o Simvastatin oder Pitavastatin (Letemovir Mono oder in Kombination mit Ciclosporin) - o Atorvastatin (Letemovir in Kombination mit Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel Ciclosporin) • Cytochrom P450 3A (CYP3A) Substrate: - o Pimozid - o Ergotalkaloide • Repaglidin (Letemovir in Kombination mit Ciclosporin) • Jegliche in der Prüfung befindlichen antiviralen CMV-Wirkstoffe bzw. biologischen Therapien, einschließlich CMV-Impfstoffe, CMV-Hyper-Immunoglobuline oder i. v. Immunoglobuline außer Ganciclovir oder Valganciclovir (lt. Studienmedikation)	dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand der Patient:innen <u>Erlaubte Begleittherapien während der Behandlungsphase:</u> • Antimikrobielle Standardprophylaxe (z. B. Levofloxacin für Bakterien, Fluconazol/Voriconazol/Posaconazol für Pilzinfektionen) • Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir zur Prophylaxe und Behandlung von HSV- oder VZV-Infektionen (siehe unten) • Alle Arten von Konditionierungstherapien • Frühere/laufende Transplantationsbehandlungen • GvHD-Prophylaxeregime • Mycophenolat-Mofetil <u>Nicht erlaubte Begleittherapien während der Behandlungsphase:</u> • Ganciclovir • Valganciclovir • Foscarnet • Cidofovir • Aciclovir (in Dosen > 3.200 mg oral pro Tag oder > 25 mg/kg i. v. pro Tag) • Valaciclovir (in Dosen > 3.000 mg oral pro Tag) • Famciclovir (in Dosen > 1.500 mg oral pro Tag) • CMV-Hyper-Immunglobulin • Jegliche in der Prüfung befindlichen antiviralen CMV-Wirkstoffe bzw. biologischen Therapien, einschließlich CMV-Impfstoffe
--	--	--

	• Foscarnet • Cidofovir • Aciclovir • Famciclovir (bei einer Dosis von > 1.500 mg oder ≤ 1.000 mg p. o. pro Tag and nicht zur HSV/VZV-Prophylaxe) • Jegliche in der Prüfung befindlichen Wirkstoffe oder Kombinationstherapien von zugelassenen Wirkstoffen (z. B. immunsuppressive Wirkstoffe) • Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel	
--	--	--

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Altersgruppe der ≥ 18 bis < 25-Jährigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 11 n (%)	Placebo N ^b = 9 n (%)
14 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	2 (18,2)	3 (33,3)
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	1 (9,1)	3 (33,3)
Einleiten einer PET	1 (9,1)	3 (33,3)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch vor Woche 14	1 (9,1)	0 (0,0)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 14	0 (0,0)	0 (0,0)
24 Wochen nach Transplantation		
Versager (Failures) ^c	3 (27,3)	7 (77,8)
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	2 (18,2)	3 (33,3)
Einleiten einer PET	2 (18,2)	3 (33,3)
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch vor Woche 24	1 (9,1)	4 (44,4)
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie: MK-8228-001 ^a	Letermovir N ^b = 11 n (%)	Placebo N ^b = 9 n (%)
a: Database Lock Date: 28JAN2017 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set c: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge, d.h. wenn ein:e Patient:in ein Failure aufgrund des Auftretens einer CMV-Endorganerkrankung hatte und die Studie abbrach, wird nur das Auftreten der CMV-Endorganerkrankung berücksichtigt CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie		

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics - EMA/189724/2018. 2018. Verfügbar unter: I.https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Zugriff am 04.09.2025]
2. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses*. 2021;13(10).
3. Chakraborty S, Swaminathan VV, Ganesan K, Duraisamy S, Meena S, Jayakumar I, et al. Cytomegalovirus Reactivation as a Risk Factor for All-Cause Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Experience Over Two Decades from a Tertiary Referral Center in India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2024;40(1):91-6.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Orientierende Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Letermovir. 2025
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter) vom 06. Juli 2017. Verfügbar unter: II.https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_TrG.pdf [Zugriff am 04.09.2025]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 1 bis < 2 Jahre). 18 Januar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10448/2024-01-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947_ZD.pdf [Zugriff am 04.09.2025]
7. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse Letermovir Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. 2023 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7307/2023_12_12_Modul4A_Letermovir_Anhang_4G.pdf [Zugriff am 04.09.2025]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Letermovir (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation). 06 Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_TrG.pdf [Zugriff am 04.09.2025]

5.2 Stellungnahme von Hr. Prof. Dr.Groll

Datum	24. August 2025
Stellungnahme zu	Letemovir (PREVYMIS®) CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Andreas H. Groll</i> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie – Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Informationen zu meinem fachlichen Hintergrund:</u> Ich bin Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderonkologie und Zusatzweiterbildung Infektiologie. Der Schwerpunkt meines klinisch-wissenschaftlichen Interesses liegt auf der Epidemiologie, dem Verständnis, der Prävention, und der Behandlung von Infektionen bei Abwehrschwäche mit Fokus auf der Pharmakologie antimikrobieller Substanzen, ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Beziehungen und dem Design und der Durchführung klinischer Studien. Ich bin aktives Mitglied verschiedener Gremien nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Mitglied im Editorial Board mehrerer internationaler wissenschaftlicher Zeitschriften und habe bis dato mehr als 250 PubMed-gelistete wissenschaftliche Arbeiten und an die 300 wissenschaftliche Abstracts publiziert. Ich bin regelmäßig als leitender Oberarzt in die stationäre, tagesklinische und ambulante Patientenversorgung der Klinik und des Knochenmarktransplantationszentrums eingebunden und Qualitätsmanagement-Beauftragter der Klinik. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=groll+ah&sort=pubdate https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=EYtwoNkAAAAJ https://sciprofiles.com/profile/1364410 Ich habe an der pädiatrischen Phase II Zulassungsstudie von Letermovir mitgearbeitet und bin Erstautor der zusammenfassenden Publikationen (1,2). Daneben habe ich mich an der Erstellung der AWMF S2k Leitlinie	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
093-002 Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (3) mit Fokus auf den pädiatrischen Inhalten beteiligt.	
Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Letemovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung erfolgt auf der Grundlage eines Evidenztransfers basierend auf den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 bei erwachsenen Patient:innen (4) und den Ergebnissen der zulassungsrelevanten multizentrischen einarmigen pädiatrischen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie MK-8228-030 (2). Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wurde durch den GBA für die Indikation der Prophylaxe einer CMV-Erkrankung mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie auf Basis von Vorteilen bei schwerer CMV-Reaktivierung/Erkrankung und klinisch bedeutsamer CMV Infektion in der genannten Studie (4) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (5). Zu der vorliegenden Nutzenbewertung von Letemovir in der Prophylaxe von CMV-Erkrankungen bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT möchte ich grundsätzlich festhalten, dass der durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit	Für die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) liegen keine direkt vergleichenden Studiendaten vor. Dennoch können auch für dieses Patientenkollektiv Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten und der beobachteten gleichgerichteten Effekte im Morbiditätsendpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Letemovir von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) ausgegangen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Patientenpopulation lässt sich für die Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt feststellen.

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Gesundheitswesen (IQWiG) gewählte Ansatz nicht den regulatorischen Konzepten der Zulassung von neuen Arzneimitteln mit erwartetem medizinischem Benefit bei Kindern und Jugendlichen entspricht. Diese beinhalten für neue antimikrobielle Substanzen für Erkrankungen wie Infektionen, bei denen keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich ihrer Pathogenese bestehen, neben präklinischen Untersuchungen zu möglichen Effekten der Substanzen auf den wachsenden Organismus die Durchführung von - Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit zur Etablierung adäquater, sicherer altersbezogener Dosisempfehlungen - sowie, nachgeordnet, in der Regel nicht vergleichende Daten zur Wirksamkeit der designierten pädiatrischen Dosierungen in der angestrebten Indikation zur Beurteilung der grundsätzlichen Übereinstimmung mit den bei Erwachsenen generierten zulassungsrelevanten Daten. Zur grundsätzlichen Beurteilung der Wirksamkeit und der grundsätzlichen Verträglichkeit im Vergleich zu der Referenzintervention werden die bei Erwachsenen in der Regel in großen multizentrischen, randomisierten vergleichenden Studien durchgeführten Zulassungsdaten zugrunde gelegt (6,7,8). Damit ist aus meiner Sicht der Zusatznutzen einer neuen antimikrobiellen Substanz, die aufgrund des von den Zulassungsbehörden festgeleg-	

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten Bedarfes den Zulassungsprozess für Kinder und Jugendliche anhand eines vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplanes (Pediatric Investigational Plan, PIP) durchlaufen muss, zum Zeitpunkt der pädiatrischen Zulassung nur aufgrund allgemeiner pharmakologischer Eigenschaften und der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit in den vergleichenden Erwachsenenstudien zu evaluieren und nicht aufgrund von Daten einer pädiatrischen Phase II Studie mit dem kleinstmöglichen Patienteneinschluss. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass dieses Konzept entwickelt wurde, um Kindern und Jugendlichen Zugang zu für sie sicheren und adäquat dosierten neuen und innovativen Arzneimitteln zu ermöglichen. Zulassungsstudien bei Kindern sind schwierig durchzuführen aufgrund niedriger Patientenzahlen und anderweitig begründeten Schwierigkeiten der Rekrutierung. Dies wird durch die vorliegende Phase II Studie von Letemovir erneut eindrücklich illustriert: Zur Rekrutierung wurden 40 Zentren in 11 Ländern eröffnet, von denen letztlich über einen Zeitraum von knapp vier Jahren die Zahl von 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden (2). Erinnert werden sollte auch daran, dass die Erstzulassung von Letemovir für pädiatrische Patienten in 2024 <i>sieben</i> Jahre nach der Zulassung für Erwachsene in 2017 erfolgte. Die Einforderung weiterer Studien für den Nachweis des für Erwachsene für die gleiche Indikation zugestandenen Zusatznutzens könnte als weiteres Hemmnis für den Zugang von Kindern zu neuen und innovativen Arzneimitteln betrachtet werden.	

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unabhängig vom Lebensalter sind CMV-Erkrankungen mehrheitlich lebensbedrohliche infektiologische Komplikationen bei CMV-seropositiven Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation und stellten vor der Entwicklung der ersten antiviralen Substanzen eine der Hauptursachen für die verfahrensbedingte Mortalität der Transplantation dar. Die zuerst verfügbaren antiviralen Substanzen, Ganciclovir und Foscavir, wurden aufgrund ihrer beträchtlichen hämatopoetischen bzw. renalen Toxizität nicht für die Prophylaxe, sondern für die präemptive und die gerichtete Therapie entwickelt und in der klinischen Praxis so eingesetzt. Neben ihrer gerade im Transplantationssetting relevanten Toxizität bedingt ihr Einsatz aufgrund der mehrfach täglichen intravenösen Gabe eine stationäre Aufnahme mit allen Risiken für hiermit assoziierte infektiöse Komplikationen und mit Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Entwicklung von Letemovir und seine gezielte Zulassung für die Primärprophylaxe von CMV-Erkrankungen stellt aufgrund der oralen Anwendung, der in der Regel guten Verträglichkeit und einer Verminderung von klinisch signifikanten CMV-Infektionen einen Meilenstein der antiinfektiösen Supportivtherapie nach Blutstammzelltransplantation dar und wird von den nationalen und den internationalen europäischen Leitlinien in dieser Indikation aufgrund der Daten zweier randomisierter Studien (4,9) als einzige Erstlinienintervention bei CMV-seropositiven Patienten empfohlen (3,10).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.7	‘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 Letemovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.’ Anmerkung: > siehe allgemeine Anmerkungen.	Sieh oben
S. 1.7	‘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	Siehe oben

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Anmerkung: > siehe allgemeine Anmerkungen.	
S. 1.7	‘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	Siehe oben

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Anmerkung: > siehe allgemeine Anmerkungen. Die Ergebnisse sind im Dossier des pU dargestellt und werden soweit anhand einer Fallzahl von 60 Studienteilnehmern und den Endpunkten der Studien möglich mit den Ergebnissen der Erwachsenen-Zulassungsstudie übersichtlich abgeglichen. Subgruppenanalysen nach Alter über Pharmakokinetik und Verträglichkeit hinaus entsprechen nicht den Konzepten der pädiatrischen Zulassung und sind für eine Bestimmung des Zusatznutzens irrelevant.	

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.8	‘Unabhängig davon wurde der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung, auf dem der Zusatznutzen von Letemovir 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.’ Anmerkung: > siehe allgemeine Anmerkungen. Der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie bei Erwachsenen waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen, und hier finden sich bezüglich ihrer Häufigkeit bei pädiatrischen Patienten keine Abweichungen von der aktiv behandelten Kohorte der randomisierten Erwachsenenstudie. Die Fallzahlen von schweren CMV-Reaktivierungen / CMV-Erkrankungen sind in der Erwachsenen-Zulassungsstudie insgesamt niedrig, sodass eine Beurteilung in einer auf 60 Patienten angelegten Phase II-Studie statistisch ohne Grundlage wäre.	Für den Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ nach Transplantation liegen identisch operationalisierte Morbiditätsdaten für Erwachsene, Jugendliche und Kinder vor. In der Studie P030 betrug der Anteil der Teilnehmenden mit einer klinisch bedeutsamen Cytomegalievirus-Infektion, definiert als das Auftreten einer Cytomegalievirus-Endorganschädigung oder die Einleitung einer präemptiven Anti-Cytomegalievirus-Therapie aufgrund einer dokumentierten Cytomegalievirus-Virämie, in Woche 24 nach der Transplantation 10,7 % und lag damit unter dem Anteilswert der Gesamtpopulationen der Studie P001 (17,5 %). Die Ergebnisse waren in allen drei Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre, 2 bis unter 12 Jahre und unter 2 Jahre) vergleichbar. Es wurden keine Fälle von Cytomegalievirus-Endorganschäden beobachtet.

Literaturverzeichnis

1. Groll AH, Schulte JH, Antmen AB, Fraser CJ, Teal VL, Haber B, Caro L, McCrea JB, Fancourt C, Patel M, Menzel K, Badshah C. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Mar 1;43(3):203-208. doi: 10.1097/INF.0000000000004208. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38241643
2. Groll AH, Danziger-Isakov L, Gefen A, Fraser CJ, Schulte JH, Bielorai B, Karras NA, Bueno D, Shaw PJ, Broyde N, Haber B, Gilbert CL, Patel M, McCrea JB, Badshah C. Cytomegalovirus prophylaxis with letermovir in pediatric (birth to <18 years of age) hematopoietic cell transplant recipients: pharmacokinetics, efficacy, and safety results of a Phase 2b study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025 Aug 18:e0042025. doi: 10.1128/aac.00420-25. Epub ahead of print. PMID: 40824644.
3. S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie (Version 2.0, aktualisiert August 2024) AWMF Registernummer 093-002 https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2024-12.pdf
4. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29211658.
5. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Letermovir (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen. Euro Grenze: CMV Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6635/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_BAnz.pdf (Zugriff am 24.08.2025)
6. European Medicines Agency. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). January 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (Zugriff zuletzt am 24.08.2025).
7. European Community. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of medicinal products for paediatric use, amended by Regulation (EC) No 1902/2006. Dec 27, 2006. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:EN:PDF> (Zugriff zuletzt am 24.08.2025).
8. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics - EMA/189724/2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. (Zugriff am 24.08.2025)

9. Russo D, Schmitt M, Pilorge S, Stelljes M, Kawakita T, Teal VL, Haber B, Bopp C, Dadwal SS, Badshah C. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e127-e135. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00344-7. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38142695.
10. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). CMV recommendations ECIL-10. final. 2024. Verfügbar unter: https://www.ecil-leukaemia.com/images/ecil10/Recommendation_slides_ECIL_10_CMV_working_group_final_.pdf (Zugriff zuletzt am 24.08.2025).

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Letermovir (Prevymis)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Letermovir (Prevymis) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Letermovir ist unter anderem zugelassen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Damit erkennt das IQWiG den vom Hersteller durchgeführten Evidenztransfer von einer erwachsenen auf eine pädiatrische Patientenpopulation nicht an und begründet dies mit für das Merkmal Alter fehlenden Subgruppenanalysen und der unklaren Vergleichbarkeit der Studienpopulationen. Der Hersteller hat auf dem Evidenztransfer basierend einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.	Sie einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-	Sie einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme von Fr. Prof. Dr. Mauz-Körholz

Datum	<< 16.08.2025>>
Stellungnahme zu	<< Letermovir/Prevymis >>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei der Anwendung von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) ist aus medizinisch-therapeutischer (=ärztlicher) Sicht höchst bedenklich und risikobehaftet für den Ausgang und den Erfolg der HSCT bei pädiatrischen malignen und nicht-malignen Grunderkrankungen bei Kindern.	Gemäß der Leitlinie wird bei CMV-positiven Empfängern im Erwachsenenalter eine Prophylaxe mit Letermovir bis Tag 100 nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation empfohlen, bei Hochrisikopatienten im Erwachsenenalter bis Tag 200 nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. In Ausnahmefällen (z.B. vorbestehende Resistenz gegen Letermovir oder im Rahmen einer Sekundärprophylaxe) kann eine prophylaktische Strategie mit Ganciclovir oder Valganciclovir durchgeführt werden. Bei der prophylaktischen Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese mit hohem Risiko für eine therapieinduzierte Neutropenie verbunden sein kann, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Die Empfehlungen der Leitlinie beziehen sich auf Erwachsene und Kinder. Differenzierte Empfehlungen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen werden jedoch nicht gegeben. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird daher bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] im Alter von 0 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist, „beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Kinder und Jugendlichen, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wird davon ausgegangen, dass bei einer auftretenden CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eine präemptive Therapie eingeleitet wird.
Die Übertragung von Ergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die Ziel-Population pädiatrischer Patienten scheint geeignet und ideal, da das CMV-Virus altersabhängig (pädiatrisch vs. adult) keine biologisch anderen Effekte auf den menschlichen Organismus ausübt.	Für die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) liegen keine direkt vergleichenden Studiendaten vor. Dennoch können auch für dieses Patientenkollektiv Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass eine hinreichend vergleichbare Therapiesituation vorliegt, sowie unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten und der beobachteten gleichgerichteten Effekte im Morbiditätsendpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24“ wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Letermovir von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre) ausgegangen und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier bewert ung (Iqwig) A25-67 Version 1.0, Seite 1- 8; Tabelle 3	Anmerkung: „Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.“ Die präemptive Therapie kann nur mittels Ganciclovir oder Valganciclovir durchgeführt werden. Diese Substanzen sind regelhaft toxisch im Falle der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und beeinträchtigen die hämatopoetische Regeneration (myelotoxischer Effekt der o.g. Substanzen) und die Nierenfunktion (nephrotoxischer Effekt der o.g. Substanzen) deutlich schwerer als unter Letemovir-Behandlung. Zudem sollte laut der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006: „Vermeidung von unnötigen Studien mit besonders schutzbedürftigen Patient:innen“ vermieden werden, dass weitere langsdauernde Studien durchgeführt werden müssen. Das „beobachtende Abwarten“ ist bislang die „Alternative“ zur Behandlung, was praktisch-therapeutisch einer Gefährdung der vulnerablen pädiatrischen Population gleichkommt. Vorgeschlagene Änderung: „Damit ist diese Studie (..MK-8228-030...) für die Bewertung des Zusatznutzens von Letemovir im Vergleich	Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine CMV-Virämie veranlasst, wobei die patientenindividuelle Einschätzung der klinischen Symptomatik durch die behandelnde Person ebenfalls in die Entscheidung einfließt. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die Patientinnen und Patienten wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet geeignet.“	
Dossier bewert ung (Iqwig) A25-67 Version 1.0, Seite I- 11	Anmerkung: Primärer Endpunkt der Studie MK-8228-030 war die Pharmakokinetik von Letemovir. Sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen. Es kann zudem o.g. aufgrund der Biologie des Virus und des Wirkmechanismus der Substanz davon ausgegangen werden, dass die Wirkungen bei pädiatrischen und adulten Patient:innen identisch ist. Vorgeschlagene Änderung: „Übertragung von Ergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation ist geeignet. Siehe auch Anmerkung in der vorhergehenden Zeile bzgl. EU-Kinderverordnung (EG- Nr. 1901/2006: „Vermeidung von unnötigen Studien mit besonders schutzbedürftigen Patient:innen“)	Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse siehe Ausführungen weiter oben

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Letermovir

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2025
von 11:00 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Kohl

Frau Frénoy

Frau Walz

Herr Seddiqzai

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster**:

Herr Prof. Dr. Groll

Angemeldete Teilnehmende des **Zentrums für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen**:

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir sind jetzt bei Letermovir, zwei Dossiers, die wir gemeinsam anhören: D-1184 und D-1185. D-1184 ist CMV-Reaktivierungs-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation unter 18 Jahren, aber über 5 Kilogramm Körpergewicht. D-1185 ist CMV-Prophylaxe nach Nierentransplantation, auch unter 18 Jahren, aber ≥ 40 Kilogramm Körpergewicht.

Wir haben im ersten Verfahren Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD, Herrn Professor Dr. Andreas Groll von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Münster und von Frau Professor Dr. Christine Mauz-Körholz, Leitung des Bereichs Stammzelltransplantation und Leiterin der Hodgkin-Studienzentrale sowie Oberärztin in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie in Gießen, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum zweiten, also bei der Nierentransplantation, haben wir Stellungnahmen nur vom pharmazeutischen Unternehmer und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Kohl, Frau Frénoy, Frau Walz und Herr Seddiqzai, für das Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Groll, für das Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen Frau Professor Dr. Mauz-Körholz sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, gemeinsam zu beiden Dossiers Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Frénoy, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken. Wie Sie sagten, werde ich die zwei Dossiers zusammen einführen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank, dass wir heute unsere Perspektive darlegen dürfen. Bevor wir anfangen, möchten wir uns kurz als Team vorstellen:

Frau Dr. Kohl (MSD): Heike Kohl von der Medizinischen Abteilung von MSD.

Herr Seddiqzai (MSD): Mein Name ist Suleyman Seddiqzai, HTA, ich war maßgeblich an der Nutzendossiererstellung beteiligt.

Frau Walz (MSD): Nadine Walz von der Abteilung Market Access. Ich war ebenfalls an der Dossiererstellung beteiligt.

Frau Frénoy (MSD): Ich bin Edith Frénoy und koordineiere unser Team heute. – Sie haben es am Anfang erwähnt, es geht um Letermovir als CMV-Prophylaxe nach einer Stammzell- und Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen. Zur kurzen Einordnung des Cytomegalievirus, CMV, ist wichtig zu betonen, dass ungefähr die Hälfte der Kinder und Jugendlichen in Deutschland CMV-seropositiv sind. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten kann eine CMV-Reaktivierung einen sehr ernsthaften, auch tödlichen Verlauf nehmen.

In unserem Dossier bei der Nierentransplantation haben wir aufgrund der Datengrundlage keinen Zusatznutzen für die CMV-Prophylaxe nach einer Nierentransplantation beansprucht. Nichtsdestotrotz ist zu begrüßen, dass auch in dieser Indikation eine weitere Prophylaxe-Option für Kinder und Jugendliche vorliegt.

Ich möchte mich jetzt auf die CMV-Prophylaxe nach einer Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen konzentrieren. Bevor ich die Evidenz kommentiere, die wir eingereicht haben, möchte ich uns alle an den medizinischen Bedarf erinnern. Wir sprechen über schwerkranke Kinder. Sie haben zum Beispiel angeborene Immundefekte oder leiden an Leukämie und sind auf eine Stammzelltransplantation angewiesen. Diese darf nicht gefährdet werden.

Eine Reaktivierung des CMV, des Cytomegalievirus, bei seropositiven Kindern muss unbedingt vermieden werden. Deshalb ist eine Prophylaxe bei diesen Kindern so wichtig. Letermovir ist seit 2018 die einzig zugelassene CMV-Prophylaxe nach einer Stammzelltransplantation und führte bereits bei den Erwachsenen zu einem Paradigmenwechsel. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. Demnach hat der G-BA 2024 erneut einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen. Seit April dieses Jahres ist nun Letermovir auch für Kinder und Jugendliche zugelassen. Wie bei den Erwachsenen auch kann man bei Kindern und Jugendlichen von einem Paradigmenwechsel sprechen.

In unserem Dossier haben wir die bestverfügbare Evidenz auf der Basis eines Evidenztransfers mit der Erwachsenenstudie auf der einen Seite, die P001, und der pädiatrischen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie P030 dargestellt. Warum ein Evidenztransfer? Tatsächlich bevorzugt die EU-Kinderverordnung zum Schutz der Kinder und Jugendlichen, die Evidenz von Erwachsenen auf Kinder zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz in der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung verankert. Für den Evidenztransfer ist es wichtig, dass eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Studien gegeben ist. Das zeigen wir mit den Studien P001 und P030; denn alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer sind erfüllt:

Erstens: Es gibt keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus. Somit ist die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben. Zweitens: Bei einer allogenen Stammzelltransplantation geht es unabhängig vom Alter grundsätzlich um die gleichen Erkrankungen, und drittens sind die Ergebnisse der Studien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte vergleichbar. Die Voraussetzungen für eine Übertragung des Zusatznutzens von Letermovir bei Erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten sind somit gegeben.

Wir haben in unserem Dossier für Kinder und Jugendliche die bestverfügbare Evidenz dargestellt und konnten auch die Voraussetzungen für den Evidenztransfer belegen. Auf dieser Basis beantragen wir einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für Letermovir in der Indikation CMV-Prophylaxe nach einer Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir sind nun gespannt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Klinikerin und den Kliniker, Frau Professor Dr. Mauz-Körholz oder/und Herrn Professor Dr. Groll: Uns interessiert zunächst, ob Sie uns bitte noch einmal die charakteristischen Krankheitssymptome und Komplikationen einer CMV-Infektion bei immungeschwächten Patienten erläutern könnten, und dann die entscheidende Frage, um die sich die heutige Anhörung dreht – bezogen auf einen möglichen Evidenztransfer: Unterscheiden sich bei CMV-seropositiven Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zum einen das CMV-Infektionsrisiko und zum anderen der Krankheitsverlauf zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen? Oder sagen Sie, das ist so hinreichend ähnlich, dass Ergebnisse im Wege des Evidenztransfers möglicherweise übertragbar sind. Das sind die beiden Dinge, das Erste zur allgemeinen Einordnung und das Zweite zur Beantwortung der Frage: Ist das, was der pharmazeutische Unternehmer möchte, nämlich einen Evidenztransfer, aus Ihrer Sicht medizinisch-wissenschaftlich gerechtfertigt oder nicht? Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. Ich sehe Herrn Professor Groll und dann Frau Mauz-Körholz. Herr Professor Groll, bitte.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster): Guten Morgen! Die CMV-Infektion ist eine Auseinandersetzung mit einem Virus. Dieses Virus wird letztendlich integriert, wird von unserem Immunsystem, sofern es funktioniert, lebenslang kontrolliert und kann in Situationen schwerer Immundefizienz, vor allen Dingen der T-zellulären Immunität, reaktivieren. Das kann man monitorieren, und das wird auch nach einer Blutstammzelltransplantation monitoriert, indem die Viruslast im Blut geprüft wird. Sobald dort ein positives Signal für eine Virusreplikation ist, wird der Patient zunächst einmal sehr gut beobachtet, und diese Untersuchung wird wiederholt, und dann sind bei einer Bestätigung und bei einem zunehmenden quantitativen Nachweis des Virus Maßnahmen erforderlich; denn die CMV-Reaktivierung führt unbehandelt in einem großen Prozentsatz, der zwischen 50 und 100 Prozent liegt, zu Organerkrankungen.

Die wesentliche Organerkrankung, die bei einer CMV-Reaktivierung bei den Knochenmark- und Blutstammzelltransplantierten auftritt, ist eine Pneumonie. Diese Pneumonie ist eine schreckliche Erkrankung, muss man sagen, die unbehandelt zum Tode führt und die, auch wenn man sie behandelt, in einem großen Prozentsatz tödlich verläuft. Bevor es Medikamente gab, die eine Aktivität gegenüber dem CMV-Virus hatten, sind an einer CMV-Pneumonie viele Patienten verstorben. Das war die Hauptursache von nicht direkt mit der Transplantation assoziierten tödlichen Verläufen, vor allen Dingen von tödlichen pulmonalen Erkrankungen.

Die CMV-Reaktivierung und -Erkrankung ist gefürchtet, muss man sagen. Die erste Kontrolle gab es mit der Entwicklung aktiver Medikamente, dem Ganciclovir und dann dem Foscavir. Diese beiden Medikamente haben den Nachteil, dass sie toxisch sind. Das Ganciclovir hat eine Hämatotoxizität, die kurz nach einer Transplantation gefürchtet ist, weil dort die Blutbildung noch nicht wirklich etabliert ist. Medikamente, die mit der Blutbildung interferieren, können dazu führen, dass die Blutbildung dauerhaft nicht in Gang kommt und der Patient eventuell ein Graftversagen hat oder zumindest neutropen ist und dann wieder ein Risiko für weitere, andere Infektionen bakterieller oder fungaler Natur hat.

Foscavir ist nephrotoxisch. Es ist klar, diese Patienten bekommen viele Medikamente, unter anderem Immunsuppressiva, die auch wie das Cyclosporin vorwiegend nephrotoxisch sind. Die bekommen Amphotericin B, Vancomycin, manchmal Aminoglykoside, sodass dieses Medikament, ich will es einmal locker sagen, nicht beliebt ist und zu schwerwiegenden Folgen führen kann. Deshalb sind diese beiden Medikamente nicht zur Prophylaxe entwickelt worden, sondern zur präemptiven Therapie, also in einer Situation, in der man beim Patienten anhand der Viruslast im Blut erkennen kann, jetzt findet eine Reaktivierung statt – wir sind jetzt gezwungen zu behandeln, sodass man die Exposition dieser Population mit diesen beiden relativ toxischen Medikamenten reduziert und nach hinten verschoben hat.

Das Letemovir ist insofern ein Meilenstein, als dass es gut verträglich ist, dass es nicht hämatotoxisch ist, dass es nicht nephrotoxisch ist, dass es keine weiteren Signale für dauerhafte oder konstant relevante Nebenwirkungen hat und zu einer Verlagerung der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Virus in Phasen nach der Transplantation führen kann, wo die Virusreaktivierung für den Patienten nicht mehr unbedingt gefährlich ist und zu Organerkrankungen führt.

Ich denke, die Argumentation des IQWiG kann ich nachvollziehen, gemäß der Intention des IQWiG; aus meiner Sicht und aus regulatorischen Gründen kann ich sie nicht nachvollziehen. Letztendlich sind die Prinzipien der Entwicklung von Medikamenten für Kinder so im Bereich der antimikrobiellen Therapie bei Erkrankungen, bei denen man davon ausgehen muss, dass sie nicht unterschiedlich verlaufen bei Kindern versus Erwachsenen, mit natürlich kleinen Unterschieden, vielleicht aufgrund der schon präexistierenden Organschädigungen bei Erwachsenen, die mit dem Lauf des Lebens aufgenommen werden, – bei Erkrankungen, die wie gesagt, nicht unterschiedlich verlaufen, dass man hier für Kinder keine vergleichenden Wirksamkeitsstudien haben muss, sondern letztendlich die geeignete Dosis des Medikamentes entwickeln muss, hierzu Studien zur developmental toxicity durchführen

muss, ob es irgendwelche Probleme beim sich entwickelnden Organismus gibt, und dass man dann limitierte Daten zur Sicherheit sammelt. Wenn diese Daten insgesamt kein Signal ergeben, dass die Verträglichkeit des Medikamentes unterschiedlich ist und man passende, nachvollziehbare Dosierung hat, dass man dann zur Bewertung der Wirksamkeit auf die randomisierten Erwachsenenstudien zurückgreifen kann. Das war ein wesentlicher Fortschritt in dem System, wie Medikamente für Kinder entwickelt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Groll. Sie sagen, sowohl was das CMV-Infektionsrisiko als auch den Krankheitsverlauf angeht, sehen Sie keinen Unterschied zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, wenn man von den Dosierungsunterschieden absieht, die man möglicherweise körpergerichtsadaptiert machen muss.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Mauz-Körholz, ergänzend, bitte.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen): Danke, dass ich heute hier teilnehmen kann. Ich leite den Bereich Stammzelltransplantation in Gießen an der Uni-Kinderklinik. Das haben Sie erwähnt. Ich kann im Prinzip allen Ausführungen zur Schwere der Erkrankung, zum Verlauf nur zustimmen. Es ist eine schwere Komplikation, die unbedingt vermeidbar ist. Vielleicht war es vor Jahren nicht so im Munde, dass das bei Kindern genauso große Probleme sein können.

Mit dem CM-Virus hat man eine Durchseuchung oder jeder hat damit ungefähr bis zur zweiten Lebensdekade Kontakt. Vielleicht war der Eindruck, bei Kindern ist das nicht so ein großes Problem. Es ist aber so, dass wir mehr und mehr Kinder mit Immundefekten oder onkologisch kranke Kinder, die eine Stammzelltransplantation benötigen, mit lange bestehender Immundefizienz und Immunschwäche behandeln, bei denen das CM-Virus tatsächlich eine große Rolle spielt.

Das bedeutet im Verlauf der Erkrankung, wenn erst einmal eine CMV-Reaktivierung eingetreten ist und eine Krankheit droht, dass man dann in dieser Situation der Stammzelltransplantation praktisch mit den gegebenen Medikamenten, die zur Therapie geeignet sind, wieder schwere Schäden an dem schon erreichten Verlauf nach Stammzelltransplantation sehen kann.

Es ist für einen Therapeuten, eine Therapeutin sehr schwerwiegend, wenn man sieht, dass es im Erwachsenenbereich diese guten Erfolge gibt, dass die Prophylaxe tatsächlich randomisiert geprüft Erfolge gebracht hat, sodass man hier fordern muss – Es gibt, wie Herr Professor Groll gesagt hat, kaum Daten in der pädiatrischen Medizin. Aber dass sich das extrapolieren lässt, kann man aus klinischer Sicht nur bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Johner vom IQWiG. Frau Johner, bitte.

Frau Johner: Ich glaube, Herr Telschow hat sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, Herr Telschow ist vor Ihnen. Herr Telschow von der KBV, bitte.

Herr Telschow: Mich interessiert: Sie haben vorhin das Wort „Meilenstein“ benutzt, und wir haben mit dem Leternovir bei den Erwachsenen schon relativ lange Erfahrung. Wie haben Sie es in der Vergangenheit bei den Kindern gehalten? Haben Sie weiter beobachtend abgewartet? Oder haben Sie das unter Umständen auch schon bei Kindern in bestimmten Risikokonstellationen eingesetzt? Wie setzen Sie es jetzt ein, seit die Zulassung da ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Telchow. – Herr Professor Groll, bitte.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster): Ich muss sagen, dass in den letzten Jahren ein weit verbreiteter Off-Label-Use durchgeführt wurde. Das kann man sehen. Es gibt

auch zahlreiche Publikationen über den Off-Label-Use und den erfolgreichen und sicheren Off-Label-Use bei Kindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Groll. – Wie sieht es bei Ihnen aus, Frau Professor Mauz-Körholz, können Sie das bestätigen?

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen): Ja, ich bestätige das aus eigener Sicht und auch, wie Herr Professor Groll erwähnt hat, dass schon einige Publikationen existieren, aus denen man weitere Evidenz hatte und sich daran anschließen konnte.

Wie Sie noch fragten, vor 2018 war es wirklich schwierig, mit den Medikamenten eine Therapieentscheidung zu fällen, die für die Therapie zugelassen sind, dass man dann, wie gesagt, die Schäden in Kauf nehmen musste, während das jetzt bei dem Letermovir in dem Off-Label-Use angewandt ein sehr gutes Ergebnis brachte. Ich habe in meiner eigenen Praxis keinen Patienten gesehen, bei dem es zu einem Therapieversagen kam. Das ist natürlich keine Statistik, das gebe ich zu, aber die Publikationen dahin gehend sprechen auch dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telschow, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Herr Telschow: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Johnner vom IQWiG, bitte.

Frau Johnner: Ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, unsere Einschätzung der vorliegenden Datenlage zusammenzufassen. Auch für uns ist nachvollziehbar, dass der pharmazeutische Unternehmer in dieser Indikation, und ich beziehe mich primär auf die Indikation der Stammzelltransplantation, eine Evidenzübertragung anstrebt, weil wir keine vergleichenden Daten haben. Wir haben nur diese einarmige Studie zu Letermovir. Bedauerlicherweise haben wir aber keinerlei Informationen zur Vergleichsseite vorgelegt bekommen, also wie der Verlauf der Erkrankung unter beobachtendem Abwarten und gegebenenfalls dem Einleiten einer präemptiven Therapie aussieht. Das hat sich auch mit dem Stellungnahmeverfahren nicht geändert. Für uns sind solche Daten für eine Evidenzübertragung in der vorliegenden Datensituation notwendig. Das ist das eine.

Das andere, worauf ich das Augenmerk legen wollte, ist, dass auch der zentrale Morbiditätsendpunkt, auf dem der Zusatznutzen für die Erwachsenen maßgeblich beruht, nämlich die schwere CMV-Erkrankung oder -Reaktivierung, in der pädiatrischen Studie nicht erhoben wurde. In dieser Studie wurde lediglich die klinisch bedeutsame CMV-Infektion erhoben. Das ist ein kombinierter Endpunkt, der sich zum einen aus den CMV-Organerkrankungen und zum anderen dem Einleiten einer präemptiven Therapie zusammensetzt.

Diesen Endpunkt kennen wir auch aus der Erwachsenen-Studie. Ein Unterschied für die Erwachsenen hat sich in diesem Endpunkt aber ausschließlich für die Komponente der präemptiven Therapie gezeigt. Hier möchte ich darauf hinweisen, dass die präemptive Therapie gleichzeitig Teil der Therapiestrategie ist, wie wir es gerade gehört haben, sowohl für die Intervention unter Letermovir als auch der Vergleichstherapie, dem beobachtenden Abwarten. Das hatte der G-BA bei der Festlegung der zVT, also der zweckmäßigen Vergleichstherapie, auch so beschrieben.

Daher ist es aus unserer Sicht nicht möglich, ausschließlich auf der Basis eines häufigeren Einsatzes solch einer präemptiven Therapie in einem der Behandlungsarme einen Zusatznutzen abzuleiten, da das Ganze Teil der Therapiestrategie und somit aus unserer Sicht nicht als Anker für eine Evidenzübertragung geeignet ist.

Abschließend möchte ich noch anmerken, dass auch für die Erwachsenen lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden konnte. Das heißt, auch für die Erwachsenen hatten wir schon nur eine geringe Ergebnissicherheit und

Unklarheiten beim Ausmaß des Zusatznutzens. Um solch unsichere Ergebnisse übertragen zu können, bräuchten wir eine robustere Evidenzbasis, als wir sie hier bisher haben.

Das leitet mich zu meiner Frage über, inwieweit angedacht ist, vergleichende Evidenz für Kinder und Jugendliche zu generieren, zum Beispiel anhand von versorgungsnahen Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Johner. – Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Herr Seddiqzai, bitte.

Herr Seddiqzai (MSD): Ich möchte gerne strukturiert auf die Punkte von Frau Johner eingehen. Sie haben im ersten Punkt erwähnt, dass wir keine Daten vorgelegt hätten, aus denen hervorginge, wie es den Kindern unter einer CMV-Reaktivierung geht. Wir haben in dem Dossier eine sogenannte orientierende Recherche zur Suche nach der zVT dargelegt. Diese orientierende Recherche ist in diesem Zusammenhang zielführend. Wir haben alle Datenbanken, die für eine Informationsbeschaffung benötigt werden, zielführend durchsucht und konnten keine klinische Evidenz herleiten, aus der hervorgeht, wie es den Kindern geht. Man muss festhalten, dass wir in dem Zusammenhang die zVT – die zVT ist beobachtendes Abwarten – Da möchte ich gerne noch einmal auf den Punkt eingehen, dass wir diese Voraussetzungen haben, die für den Evidenztransfer notwendig sind, identische zVT-Vergabe vom G-BA, Erkrankungsbild ist vergleichbar, Wirkmechanismus ist vergleichbar, das haben wir auch gehört, und Wirksamkeit und Sicherheit ist vergleichbar – Die Punkte können wir festhalten.

Auf den zweiten Punkt möchte ich auch gerne eingehen. Sie haben erwähnt, wir hätten den von Ihnen betrachteten Endpunkt der CMV-Reaktivierung nicht dargestellt. Dazu möchte ich gerne festhalten, dass der G-BA sowohl aus dem Endpunkt der CMV-Reaktivierung als auch aus dem Endpunkt der klinisch bedeutsamen CMV-Infektion den Zusatznutzen abgeleitet hat. Dieser zweite Endpunkt, also die klinisch bedeutsame CMV-Infektion, war der primäre Endpunkt der Erwachsenenstudie. Dieser ist bei uns in der Dosisfindungsstudie sekundär abgedeckt und identisch operationalisiert und erfasst worden. Darauf beruht auch bei uns der Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Seddiqzai. – Frau Johner, möchten Sie darauf replizieren?

Frau Johner: Ja, nur zu dem ersten Punkt: Sie haben angegeben, dass Sie in Ihrem Dossier eine orientierende Recherche durchgeführt haben. Ich wollte dazu nur anmerken, dass Sie diese Recherche auf klinische Studien beschränkt haben. In der Situation, in der wir hier sind, wo wir keinerlei Angaben oder Informationen zum Verlauf der Erkrankung auf der Vergleichsseite haben, wäre es denkbar gewesen, an dieser Stelle zum Beispiel auf Beobachtungsstudien zu gehen, dass man Anhaltspunkte für den Verlauf der Erkrankung auf der Vergleichsseite hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Johner. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es von den Bänken oder der Patientenvertretung Fragen? – Nein. Das ist nicht der Fall. Dann sind wir durch. Die Frage ist: Kann man Evidenztransfer machen? Kann man ihn nicht machen? Darüber brauchen wir auch keine zwei Stunden zu diskutieren. Dann gebe ich Ihnen, ich nehme an, Sie machen das, Frau Frénoy, die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Dann können wir diese Anhörung beenden.

Frau Frénoy (MSD): Ja, vielen Dank, Professor Hecken. Ich mache das tatsächlich. – Vielen Dank für die Gelegenheit, mit unseren wichtigsten Punkten zu schließen. Wir haben uns in der Diskussion stark auf die Stammzelltransplantation konzentriert und konnten uns zu verschiedenen Punkten austauschen und die Kliniker hören. Ich möchte auf zwei Aspekte eingehen, worüber wir sprechen, was das Krankheitsbild ist, von welchen Kindern wir sprechen und dann den Evidenztransfer ansprechen.

Wir haben ausführlich von den Klinikern gehört, es handelt sich um Kinder, die auf diese Prophylaxe angewiesen sind. Die sind schwerkrank, die brauchen eine Stammzelltransplantation. Diese darf nicht gefährdet werden, weil eine CMV-Reaktivierung –

das konnte uns Professor Groll erläutern – tatsächlich zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Pneumonie ist eine, die angesprochen wurde.

Vor Letermovir gab es keine Prophylaxe, das haben wir auch von den Klinikern gehört. Die Medikamente, die noch zur Verfügung stehen, bringen verschiedene Probleme mit sich, die eine Prophylaxe mit Letermovir nicht bringt. Diese Prophylaxe wurde als „Meilenstein“ benannt. Sie kann die CMV-Reaktivierung vermeiden. Deshalb ist es sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern, bei den Klinikern sehr gut angekommen. Wir haben es heute gehört, es wird tatsächlich angewandt und wurde schon vor der Zulassung bei den Kindern angewandt.

Zum Thema Evidenztransfer, basierend auf den Studien P001 und P030: Wir haben ausgeführt, wir haben unseren Evidenztransfer sachgerecht durchgeführt. Wir haben die Kriterien eines sachgerechten Evidenztransfers erfüllt. Der Wirkmechanismus ist übertragbar, die Erkrankung ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar, und die Wirksamkeit und Sicherheit sind durch den identischen patientenrelevanten Endpunkt der Erwachsenenstudie und dem vergleichbaren Sicherheitsprofil gegeben.

Wir haben heute von den Klinikern klar und deutlich gehört, es gibt keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, was die CMV-Reaktivierung angeht. Es lässt sich aus klinischer Sicht extrapolieren. Die Erkrankungen verlaufen bei Erwachsenen und Kindern ähnlich.

Auf dieser Basis, auf der Basis dieser bestverfügbaren Evidenz, die wir einreichen konnten und die wir durch den sachgerechten Evidenztransfer vorgelegt haben, beantragen wir weiterhin den nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für Letermovir in der Indikation CMV-Prophylaxe nach einer Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen.

Vielen Dank an dieser Stelle von unserem Team für Ihre Aufmerksamkeit. Wir wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen im Unterausschuss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Professor Mauz-Körholz und Herrn Professor Groll dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit schließe ich diese Anhörung, verabschiede mich von Ihnen, die Sie uns verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-001 Letermovir

Stand: Februar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Letermovir

[Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung/Erkrankung (0 bis <18 Jahre)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V: - D-898 Maribavir (Beschluss vom 1. Juni 2023) - D-342 Letermovir (Beschluss vom 2. August 2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir J05AX18 Prevymis	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Prevymis wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfänger, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] angewendet.
Virostatika	
Ganciclovir J05AB06 generisch	Cymeven wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab ≥ 12 Jahren zur: – Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei immungeschwächten Patienten; – Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine präemptive Behandlung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie bei Krebs). Cymeven wird auch ab Geburt angewendet zur: Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Chemotherapie bei Krebs) Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. (Fachinformation Cymeven; Stand 02/2023)
Valaciclovir J05AB11 generisch	<u>Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen</u> Valtrex ist angezeigt zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung nach einer Organtransplantation bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4). (Fachinformation Valtrex; Stand 12/2022)
Valganciclovir J05AB14 generisch	Valcyte ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) angezeigt. Valcyte ist zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.
(Stand FI Valcyte 04/2022)

Immunglobuline

Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen J06BB09 Cytotect	Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus-Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat-Empfängern. Die gleichzeitige Gabe von geeigneten Virustatika sollte zur CMV-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. (Fachinformation Cytotect; Stand 09/2022)
---	--

weitere Virostatika im Therapiegebiet Zytomegalie-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Foscarnet J05AD01 generisch	Foscavir darf nur bei Patienten mit erworbener Immunschwäche (AIDS) angewendet werden. – Lebens- bzw. augenlichtbedrohende Erkrankung durch Cytomegalievirus (CMV). Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn das Cytomegalievirus nachgewiesen wurde. [...] Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Cytomegalievirus-beziehungsweise Herpes simplex-Infektionen bei HIV-infizierten Patienten müssen beachtet werden. (Fachinformation Foscavir; Stand 06/2022)
-----------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-001 (Letermovir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	23

Abkürzungsverzeichnis

AC	Acyclovir
ALLO-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegalovirus
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
FOS	Foscarnet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Ganciclovir
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GvHD	Graft versus Host Disease
HCT	Hematopoietic cell transplantation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KT	Kidney transplantation
LoE	Level of Evidence
LuTX	Lungentransplantation
MMF	Mycofenolatmofetil
NTX	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
PC	Placebo/control
PET	Preemptive therapy
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	Solide Organ transplantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAC	Valacyclovir
VGCV	Valganciclovir
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre.

Hinweis zur Synopse:

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

Ergänzend wurde Literatur zur Prophylaxe einer CMV-Infektion dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *CMV-Infektion* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 09.05.2023 durchgeführt, die folgende am 17.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 789 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Gesellschaft für Virologie (GfV), 2019 [1].

*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Organisation*

Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie, Langfassung.

Zielsetzung/Fragestellung

Die hier vorliegende Leitlinie behandelt häufige und/oder schwere Virusinfektionen, die sich nach wissenschaftlichen Daten als relevant für die solide Organ- (SOT) und allogene Stammzell Transplantation (allo-SZT) erwiesen haben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, insbesondere für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
(AWMF-Portal Interessenerklärung online)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz, trifft teilweise zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt, trifft zu. Es wurden insgesamt fünf Konsensus-Konferenzen durchgeführt, die Inhalte wurden in der letzten Konsensus-Konferenz unter Leitung der AWMF im Konsens abgestimmt und danach die finale Fassung der Leitlinie erstellt (externe Gutachter angegeben).
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt, trifft teilweise zu. Aufgrund der formalen Kriterien einer S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad in den Tabellen und im Text nur sprachlich und symbolisch mit „soll“ (↑↑), „sollte“ (↑), „kann“ (↔) und „wird nicht empfohlen“ (↓) wiedergegeben. Literaturverknüpfung im Hintergrundtext.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed für den Zeitraum von 2011 bis 2018
- Gültigkeit bis 30.05.2024 (in Überarbeitung)

LoE /GoR

Evidenzgrad für diagnostische Studien

- I Evidenz aus mindestens einer adäquat geplanten multizentrischen Querschnitts- oder Kohortenstudie
- II Evidenz aus mindestens einer gut geplanten prospektiven Querschnitts-/Kohortenstudie eines Zentrums oder einer adäquat geplanten retrospektiven multizentrischen Querschnitts- oder Kohortenstudie oder aus Fall-Kontroll-Studien
- III Evidenz basierend auf Expertenmeinung, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Fallstudien oder Berichten von Expertenkomitees

Evidenzgrad für therapeutische Studien

- I Evidenz aus mindestens einer adäquat geplanten randomisierten, kontrollierten Studie
- II Evidenz aus mindestens einer gut geplanten klinischen Studie ohne Randomisierung, aus Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien (präferentiell aus mehr als einem Zentrum), aus multiplen Vergleichszeitreihen oder aus dramatischen Ergebnissen unkontrollierter Studien
- III Evidenz basierend auf Expertenmeinung, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Fallstudien oder Berichten von Expertenkomitees

Stärke der Empfehlung

- A Starke Unterstützung für Empfehlung (↑↑)
- B Mäßige Unterstützung für Empfehlung (↑)
- C Schwache Unterstützung für Empfehlung (↔)
- D Empfehlungen gegen den Einsatz (↓)

Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der formalen Kriterien einer S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad jedoch in den Tabellen und im Text nur sprachlich und symbolisch mit „soll“ (↑↑), „sollte“ (↑), „kann“ (↔) und „wird nicht empfohlen“ (↓) wiedergegeben.

Empfehlungen

H.3. Cytomegalovirus

- **Antiinfektiva → Virostatika**
 - Die verfügbaren Medikamente zur systemischen Therapie von CMV, GCV und sein orales Prodrug VGCV, Foscarnet (FOS) und Cidofovir (CDV), haben die virale DNA-Polymerase als Ansatzpunkt. Das Nukleosidanalogen GCV wird durch die viruskodierte Proteinkinase pUL97 monophosphoryliert (Michel et al., 1996; Michel et al., 1998) und anschließend durch zelluläre Enzyme zum Triphosphat umgewandelt. Das Triphosphat hemmt dann die virale DNA-Synthese. Der Einbau von GCV in die virale DNA führt nicht zu einem obligatorischen Kettenabbruch, wie es für Aciclovir gezeigt wurde, sondern verursacht eine Abnahme der DNA-Polymerisationsgeschwindigkeit (Biron, 2006). CDV, ein Cytosin-Analogon, liegt als Phosphonat vor. Die UL97-Funktion ist nicht erforderlich, weil es durch zelluläre Enzyme direkt in das aktive Triphosphat umgewandelt wird (De Clercq et al., 1987). Das Pyrophosphat-Analogon FOS (Phosphonoameisensäure) blockiert die Pyrophosphat-Bindungsstelle der viralen Polymerase. Da CDV und FOS nicht von einer pUL97-vermittelten Phosphorylierung abhängen, können beide gegen CMV-

Varianten mit Mutationen im pUL97 eingesetzt werden. Das 3,4-Dihydroquinazolin Letemovir interagiert mit der viralen UL56-Untereinheit (Terminase), die an der viralen DNA-Prozessierung und/oder -Verpackung beteiligt ist (Griffiths and Emery, 2014). Daher zeigt die Verbindung einen komplett anderen Wirkmechanismus als GCV, CDV oder FOS. Die Substanz wurde bei der Behandlung von multiresistenten CMV (Kaul et al., 2011) und in klinischen Phase II/III-Studien zur prophylaktischen Anwendung nach allo-SZT erfolgreich eingesetzt (Chemaly et al., 2014; Marty et al., 2017; Stoelben et al., 2014), worauf sie kürzlich von der FDA und EU zugelassen wurde. Bisher sind keine schwerwiegenden Arzneimittel-Nebenwirkungen bekannt.

Gegen alle Substanzen können Resistenzen selektioniert werden (Baldanti et al., 2002), im Extremfall können durch den gleichen Wirkmechanismus auch Kreuzresistenzen verursacht werden. Alle Substanzen sind mit therapielimitierenden Toxizitäten behaftet. Die wichtigste Nebenwirkung von GCV ist eine Myelotoxizität. Zu beobachten sind eine Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder sogar eine Knochenmark-Hypoplasie. FOS und CDV zeigen relevante Nierentoxizität (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Virostatika

Substanz	Einsatz	Standarddosierung, Darreichung	Nebenwirkungen
Ganciclovir (GCV), Guanidinanalogue	Therapie und Prophylaxe einer aktiven CMV-Infektion und -Erkrankung Präemptive Therapie einer aktiven CMV-Infektion	Therapie: 2x5 mg/kg/d i.v. (14 d), Erhaltung: 5 mg/kg /d i.v. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Kindern und Jugendlichen ² Resistenz: UL97- und UL54-Mutationen	am auffälligsten und dosislimitierend sind reversible Neutrozytopenie (<1.000/ μ l) in 22% und Thrombozytopenie (<50.000/ μ l) in 4% der Fälle; häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Störung der Leberfunktion. GCV ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wegen fehlenden klinischen Erfahrungen offiziell nicht zugelassen, darf diesen Patienten bei gegebener Indikation jedoch keinesfalls vorenthalten werden.
Valganciclovir (VGCV), Guanidinanalogue, L-Valinester des GCV	Therapie (<i>off label</i>) und Prophylaxe einer aktiven CMV-Infektion	Therapie (<i>off label</i>): 2x900 mg/d oral (21 d), Erhaltung: 1x900 mg/d oral, Prophylaxe: 1x900 mg/d oral (100 d), Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Kindern/ Jugendlichen ² (7x Körperoberfläche (m^2) x eGFR (ml/min pro 1,73 m^2 ; maximale eGFR 150 ml/min pro 1,73 m^2); maximale Dosis 900 mg/d Resistenz: UL97- und UL54-Mutationen	
Foscarnet (FOS), Pyrophosphat-analog	Therapie einer CMV-Erkrankung besonders bei GCV-resistentem CMV (wegen UL97-Mutationen)	Therapie: 3x60 oder 2x90 mg Foscarnet-Natriumhexahydrat/kg/d i.v. (14 d), Erhaltung: 90 mg/kg/d i.v. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion Resistenz: UL54-Mutationen	sehr häufig: Übelkeit (24-45%), Erbrechen (14-25%), Durchfall (5-32%), Anorexie (15%), Hypokaliämie (16-40%), Hypomagnesiämie (15-22 %), Hypokalzämie (14-24%), Granulozytopenie (1-17%), vermindertes Hämoglobin, erhöhtes Serumkreatinin (6-19%), intraglomeruläre kristalline FOS-Präzipitationen (Vial et al., 2017). Häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Schleimhauttoxizität.

Cidofovir (CDV), Cytosin-analog	zugelassen für Therapie einer CMV-Retinitis, v.a. bei GCV-resistentem CMV (wegen UL97-Mutationen)	Therapie: 5 mg/kg i.v. 1x/ Woche für 2 Wochen, Erhaltung: 5 mg/kg i.v. 1x alle 14 d, Resistenz: UL54-Mutationen	sehr häufig: Nephrotoxizität. Häufig: toxische Wirkungen am Auge, Neutropenie. Gleichzeitige Proben-ecid-Gabe erforderlich. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen als der CMV-Retinitis von Erwachsenen mit AIDS nicht belegt.
Letermovir (3,4-Dihydroquinazolin), Inhibitor der CMV-Terminase (UL56)	zugelassen für die Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern nach allo-SZT (bei Kindern <i>off label</i>)	Prophylaxe: 480 mg/d oral oder i.v. über 1 h (bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin 240 mg/d) bis d 100; die Prophylaxe kann am Tag der Transplantation begonnen werden, Beginn nicht später als 28 d nach allo-SZT, Resistenz: UL56-Mutationen	häufig: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, periphere Ödeme, Husten, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Bauchschmerzen; Gabe nicht empfohlen bei schwerer Leber- und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung

- GCV und VGCV können bei SOT und allo-SZT präemptiv, d.h. erst bei nachgewiesener Virusreplikation, oder prophylaktisch, d.h. bereits mit Beginn der Transplantation, eingesetzt werden (siehe 2.3). Beide Strategien sind gleichermaßen zur Prävention einer CMV-Infektion und -Erkrankung geeignet; welche Strategie gewählt wird, muss von dem behandelnden Arzt im Einzelfall abgewogen werden. Der Erfolg der präemptiven Therapie hängt entscheidend von einem engmaschigen Monitoring der CMV-DNA ab. Die folgende Tabelle fasst die Charakteristika sowie die Vor- und Nachteile der jeweiligen Strategie bei SOT zusammen (Tabelle 8) (Kotton et al., 2013).

Tabelle 8: Charakteristika einer präemptiven oder prophylaktischen Strategie bei SOT

Parameter	Präemptive Strategie	Antivirale Prophylaxe
Indikation	CMV S+/E+ und CMV S-/E+ (Herz, Leber, Niere und Pankreas); CMV S+/E- (Herz, Leber, Niere und Pankreas); zu erwägen, aber weniger bevorzugt wegen hoher Replikationsdynamik in Phasen hoher Anfangsimmunsuppression	CMV S+/E- CMV S+/E+ und CMV S-/E+ (Herz, Leber, Niere und Pankreas) CMV S+/E- und E+ (Lunge, Darm und gemischte Gewebe)
Monitoring	sensitive Methoden für den Direktnachweis notwendig, Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum definieren	Labormonitoring für Patienten unter Prophylaxe nicht empfohlen (nur bei klinischem Verdacht auf CMV-Vermehrung)
Implementierung	strikte Adhärenz der Patienten; bei Hochrisikopatienten kann extrem selten zwischen den wöchentlichen Testintervallen eine Durchbruchinfektion auftreten	einfach
Kosten	geringere Kosten für antivirale Medikation, aber Monitoring-Kosten	höhere Kosten für antivirale Medikation
Sicherheit	antivirale Therapie nur für Patienten mit Reaktivierung, d.h. toxische Effekte seltener	toxische Effekte häufiger; Patienten werden auch unnötig behandelt
frühe CMV-Infektion	häufig	sehr selten
späte CMV-Infektion	seltener	häufig

indirekte CMV-Effekte	unbekannt	werden reduziert
andere Herpesviren	verhindert nicht HSV- und VZV-Reaktivierungen	verhindert HSV-/VZV-Reaktivierungen (Martin-Gandul et al., 2017)
andere opportunistische Infektionen	unbekannt	werden vermutlich reduziert
Resistenz	kann selten auftreten (v.a. in der Hochrisikokonstellation, bei hoher Viruslast, schwacher Immunsuppression und schneller Kinetik)	kann auftreten, da Selektionsdruck ausgeübt wird
Überleben des Transplantats	verbessert	verbessert

- Nicht zugelassene Substanzen/off-label use** Brincidofovir (CMX-001, BCV) ist ein oral bioverfügbarer Ester von CDV, der im Dünndarm als Phospholipid resorbiert wird, leicht in die Zielzellen penetriert und eine lange intrazelluläre Halbwertszeit hat (Painter et al., 2012). Da der Wirkmechanismus mit dem des CDV identisch ist, bleibt die Problematik von Kreuzresistenzen erhalten. Von Vorteil ist, dass die orale Verabreichung nicht zur befürchteten Nierentoxizität führt, weil BCV – im Gegensatz zu CDV – kein Substrat des organischen Ionentransporters 1 ist und damit nicht in den proximalen Tubuluszellen akkumuliert (Lanier et al., 2010). Jedoch gibt es auch Hinweise auf schwere Tubulusnekrosen durch BCV-Therapie bei SOT (Faure et al., 2016). In einer Phase II-Studie verringerte eine Gabe von 100 mg BCV zweimal wöchentlich das Auftreten von CMV-Erkrankungen signifikant von 37% (Placebogruppe) auf 10% (Marty et al., 2013). Bei 200 mg zweimal wöchentlich kam es allerdings zu dosislimitierenden Durchfällen, weswegen die orale Formulierung momentan nicht weiterverfolgt wird. Es ist ein Fall einer BCV-refraktären CMV Infektion bei Vorliegen einer UL54-Mutation beschrieben, die bekanntermaßen Resistenz gegen CDV vermittelt (Vial et al., 2017). Artesunat, ein Wirkstoff gegen Malaria, wirkt in vitro gegen CMV (Germi et al., 2014; Wolf et al., 2011). Allerdings ist die Studienlage divergent. Daher sind weitere Studien mit längeren Behandlungszyklen und/oder höheren Dosen erforderlich. Leflunomid ist für die Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen. Es wurde als Inhibitor von CMV beschrieben (Battiwalla et al., 2007; El Chaer et al., 2016), wahrscheinlich durch die Hemmung der Viruspartikelreifung oder -ausschleusung. Auch hier ist die Datenlage widersprüchlich. Die genaue Dosis für die Behandlung einer CMV-Infektion muss noch ermittelt werden. Maribavir (MBV) ist ein oral verabreichbarer potenter UL97-Inhibitor. Wahrscheinlich führt die Substanz zu einer Blockade der Kernausschleusung viraler Kapside aus dem Zellkern durch die Hemmung der UL97-vermittelten Phosphorylierung des Lamin A/C. Mutationen, die mit einer MBV-Resistenz assoziiert sind, befinden sich an den Aminosäuren 353, 397, 409 und 411 des UL97-Proteins (Schubert et al., 2013). Alle liegen somit abseits der GCV-Resistenzmutationen. Bisher sind keine Kreuzresistenzen zu GCV, FOS oder CDV bekannt (Drew et al., 2006). Da MBV und GCV um die gleiche Nukleotid-Bindungsdomäne konkurrieren, ist eine Kombinationstherapie nicht sinnvoll. MBV hat in mehreren klinischen Phase I, II und III Studien eine gute Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit gezeigt (Lalezari et al., 2002; Pescovitz et al., 2009; Winston et al., 2008). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren dosisabhängige Geschmacksstörungen und Durchfall. Zwei Phase-III-Studien konnten allerdings für die prophylaktische Gabe, vermutlich wegen unzureichender Dosierung und ungünstiger Auswahl der Studienendpunkte (Painter et al., 2012), keinen eindeutigen Vorteil zeigen (Marty et al., 2011; Winston et al., 2012). Eine französische Studie konnte bei einer MBV-Dosis von 800 mg/d einen günstigen Effekt auch auf kreuzresistente CMV-Infektionen

bei Patienten nach SOT und alloSOT zeigen (Alain et al., 2013). Mit der Verfügbarkeit besser verträglicher antiviraler Substanzen ist zukünftig eine Verschiebung zu Gunsten der prophylaktischen Gabe dieser Agentien zu erwarten (Goldner et al., 2011).

- **Immunsuppressiva:** In neueren Studien wurde bei erwachsenen Patienten nach Nieren (NTX)- und Lungentransplantation (LuTX) eine signifikant geringere CMV-Virämie und – Erkrankung beobachtet, wenn mTOR- im Vergleich zu Proliferationsinhibitoren eingesetzt wurden (Brennan et al., 2011; Radtke et al., 2016; Strueber et al., 2016; Tedesco-Silva et al., 2015). Ähnliche Daten ergaben sich für den Einsatz von Everolimus in der pädiatrischen NTX, das in Komedikation mit niedrig-dosiertem Cyclosporin A mit einer signifikant geringeren CMV-Erkrankungsrate assoziiert war als die Vergleichsgruppe mit Mycophenolatmofetil (MMF) und einem Calcineurin-Inhibitor in Standarddosierung (Hocker et al., 2016b). Bei rezidivierender CMV-Virämie kann daher die Umstellung der immunsuppressiven Erhaltungstherapie auf ein mTOR-basiertes Regime erwogen werden.
- **Immuntherapie → Immunglobuline**
 - CMV-spezifische Immunglobuline sind bei asymptomatischen Patienten für die Prophylaxe einer CMV-Infektion zugelassen. Darüber hinaus werden sie - zusätzlich zu antiviralen Substanzen – off label zur Therapie einer klinisch manifesten CMV-Infektion, v.a. im Bereich der allo-SZT oder bei Auftreten einer Resistenz, eingesetzt, auch wenn die Datenlage kontrovers ist (Tabelle 9).

Tabelle 9. Immunglobuline bei CMV-Infektion

Substanz	Standarddosierung	Nebenwirkungen
CMV-Immunglobulin, Plasmaproteine vom Menschen, 50 mg, davon mindestens Immunglobulin G (IgG) ≥ 96 % (Gehalt an Antikörpern gegen CMV ≥ 100 E. ³)	1 ml/kg mindestens 6-mal	Gelegentlich Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen
Flüssige oder gefriergetrocknete Zubereitung von Immunglobulinen, die vorwiegend Immunglobulin G (IgG) enthält. Andere Proteine können vorhanden sein (Schampera et al., 2017)	1x/Woche 0,5 g/kg beginnend 7 d vor bis 3 Monate nach Transplantation	häufig (≥1% bis <10%): Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Fatigue, Reaktionen an der Einstichstelle. Gelegentlich (≥0,1% bis <1%): Ekzem, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen

- **CMV-spezifische T-Zellen:**
 - Prophylaktisch und therapeutisch hat sich die (Wieder-)Herstellung der zellulären CMV-Immunität durch adoptiven T-Zelltransfer als vielversprechend erwiesen (siehe 1.3.3.). Dieses Verfahren wurde bei Patienten nach SOT bislang nur in Einzelfällen angewandt (Brestrich et al., 2009; Gupta et al., 2015; Holmes-Liew et al., 2015; Macesic et al., 2015; Pierucci et al., 2016), während es bei Patienten nach allo-SZT häufiger eingesetzt wurde. Dazu werden nach allo-SZT einerseits unselektierte Donor-Lymphozyten infundiert, was allerdings mit einem hohen GvHD-Risiko assoziiert ist. Andererseits können Donor-Lymphozyten in vitro mit autologen EBV-transformierten B-LCL (engl. lymphoblastoid cell lines) zusätzlich mit CMV-Antigenen transduziert (z.B. Ad5f35pp65Vektor) oder in Form von Peptiden/Peptidpools beladen, kultiviert und die daraus generierten CMV-spezifischen T-Zellen in Form eines multivirusspezifischen T-Zellproduktes (gegen CMV, EBV und weitere Erreger) infundiert werden (Koehne et al., 2015; Leen et al., 2013). Das Problem dieses Therapieansatzes ist die lange Generationszeit der LCL und spezifischen T-Zellen über mehrere Wochen und die Transduktion der entsprechenden Zielzellen mit rekombinanten Vektoren. In Washington und Houston wurden derartige virusspezifische Ziellinien aus ca. 150 gesunden Spendern hergestellt. Daraus können

bei Bedarf Präparate mit geeignetem HLA-Typ (best-match CMV-spezifische T-Zellen) abgerufen werden (Leen et al., 2013; O'Reilly et al., 2016). Als Spender CMV-spezifischer T-Zellen nach allo-SZT kommen CMV-seropositive Stammzell-, Familien- oder auch unverwandte HLA (teil-)passende (sog. third party) Spender in Frage. Erfolgversprechend zeigten sich auch CMV-spezifische T-Zellen, die mittels CMV-Lysat oder CMV-Peptid-basierter Kurzzeitstimulation von Leukozytenapheresaten generiert und nachfolgend Zytokin-basiert isoliert wurden (Feuchtinger et al., 2010; Peggs et al., 2011). Mithilfe erweiterter Peptidpools werden auch Multivirus-spezifische T-Zell-Präparate hergestellt (Geyeregger et al., 2013; Ma et al., 2015; Papadopoulou et al., 2014). Alternativ können virusspezifische CTL mit Hilfe der Multimer Technologie direkt aus Leukozytenapheresaten für den adoptiven T-Zelltransfer isoliert werden (Neuenhahn et al., 2017; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012). Aktuell ist die Anwendung der CMV-T-Zelltherapie weltweit noch eingeschränkt, nimmt aber mit der Verfügbarkeit virusspezifischer T-Zellbanken zu (Bollard and Heslop, 2016; O'Reilly et al., 2016). Eine Alternative bietet ein Register in Hannover mit über 2.000 potentiellen T-Zellspendern, die hinsichtlich ihres HLA-Typs und der Frequenz Virus-spezifischer T-Zellen charakterisiert sind (www.alloCELL.org) (Eiz-Vesper et al., 2012; Sukdolak et al., 2013). Im Bedarfsfall können HLA-(teil-) passende Spender rasch rekrutiert und CMV-mono- oder multivirus-spezifische T-Zellen über magnetische Separation direkt aus dem Leukapheresat isoliert werden.

Weitere Empfehlungen für allo-SZT:

- (i) Im präemptiven Setting soll die CMV-DNA-Konzentration in den ersten 100 Tagen nach allo-SZT mindestens wöchentlich bestimmt werden (↑↑). Bei Patienten, die in den ersten 100 Tagen nach allo-SZT wegen einer GvHD intensiv immunsuppressiv behandelt werden müssen, ist die Dauer des CMV-Monitorings je nach Verlauf um 6-12 Monate zu verlängern.
- (ii) Für den Beginn der präemptiven Therapie sollten Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum verwendet werden (↑). Ein CMV-DNA-Anstieg von mehr als 0,5 log₁₀ in zwei aufeinander folgenden Proben kann ebenfalls als Begründung für die Initiierung einer präemptiven Therapie herangezogen werden (↔).
- (iii) Im prophylaktischen Setting mit Einsatz von Letemovir soll das unter (i) beschriebene Monitoring weiter durchgeführt werden (↑↑).

(i) Praktikabilität und Erfolg einer präemptiven Strategie sind abhängig von sensitiven und zeitnah verfügbaren Methoden zum Virusnachweis (Boeckh et al., 1996; Einsele et al., 1995). Der Virusdirektnachweis sollte regelmäßig und in zumindest wöchentlichen Abständen über die ersten 100 Tage nach allo-SZT erfolgen. Die erfolgreiche Therapie der CMV-Infektion in den ersten drei Monaten hat zu einer Verlagerung der Infektionskomplikationen in spätere Phasen geführt (late infection). Daher wird empfohlen, bei Hochrisikopatienten (GvHD, Lymphozytopenie <100/μl, CD4+ T-Zellen <50/μl) das Virusmonitoring fortzuführen, bis eine ausreichende Immunkompetenz eine Kontrolle des Virus erlaubt.

(ii) Die Schwelle, die eine therapeutische Intervention bedingt, ist der Literatur nicht einheitlich zu entnehmen (Lengerke et al., 2006). Zwar besteht für die Methodik der qPCR eine Standardisierung, wodurch die Ergebnisse unter den Laboratorien vergleichbar sein sollten, jedoch sind keine Studien verfügbar, die einen cut-off zum Therapiebeginn definieren und prospektiv überprüft haben. Im Kontext der angestrebten Harmonisierung der Verwendung des WHO CMV-DNA-Standards wird auch die Standardisierung der PCR

aus Plasma und/oder Gesamt-EDTA-Blut angestrebt. Jedes Zentrum sollte seine eigenen Grenzwerte für die Therapieinitiation einrichten (Kotton et al., 2018). Ein nach wenigen Tagen wiederholt positiver Nachweis oder aber ein ≥ 3 -facher ($\geq 0,5 \log_{10}$) Anstieg der CMV-DNA-Konzentration sollte spätestens die Therapie initiieren (Kotton et al., 2018).

(iii) In der Phase III-Studie, die zur Zulassung von Letemovir für die CMV-Prophylaxe bei allo-SZT geführt hat, wurde ein Monitoring durchgeführt (Marty et al., 2017). Dabei traten im Letemovir-Arm Virämien auf, weswegen ein Monitoring unter Prophylaxe sinnvoll erscheint, bis weitergehende Erfahrungen vorliegen. Bislang ist die klinische Erfahrung mit Letemovir als Prophylaxe der CMV-Erkrankung bei allo-SZT begrenzt.

- **Strategien zur Vermeidung einer CMV-Erkrankung:**

Empfehlungen für SOT und allo-SZT

(i) In der S-/E-Konstellation soll weder eine Prophylaxe noch eine präemptive Therapie durchgeführt werden (↓). Bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Infektion sollen Diagnostik und Therapie allerdings zügig durchgeführt werden (↑↑).

(ii) Bei den übrigen Konstellationen (S+ und E+) sollen prophylaktische und präemptive Strategien eingesetzt werden, um CMV-Erkrankungen zu verhindern (↑↑).

(i) Bei Verwendung von Leukozyten-depletierten Blutprodukten ist in der S-/E-Konstellation bei SOT und allo-SZT das Risiko einer CMV-Infektion sehr niedrig (De Witte et al., 1990; Kekre et al., 2013; Ljungman et al., 2014; Sullivan et al., 1990).

(ii) Die CMV-Erkrankung, v.a. die interstielle Pneumonie, hat trotz moderner Therapieverfahren immer noch eine beträchtliche Mortalität im Bereich von 50%. Prinzip aller präventiven Konzepte ist somit die Vermeidung einer CMV-Erkrankung durch rechtzeitige Therapie einer CMV-Infektion. Mit Einführung prophylaktischer oder präemptiver Therapie-Strategien konnte die Inzidenz der CMV-Erkrankung nach allo-SZT deutlich auf 5-8% der Patienten reduziert werden (Einsele et al., 2014).

Bei nierentransplantierten Patienten konnten randomisierte prospektive Studien zeigen, dass prophylaktische und präemptive Strategien geeignet sind, CMV-Erkrankungen zu verhindern (Khoury et al., 2006; Kliem et al., 2008; Reischig et al., 2008; Witzke et al., 2012). Diese Daten werden durch Langzeitbeobachtungen gestützt (Asberg et al., 2009; Reischig et al., 2012; Spinner et al., 2010). Voraussetzung für eine präemptive Strategie ist eine engmaschige Bestimmung der Virusvermehrung (Greiner et al., 2012). Kann dies nicht gewährleistet werden, wird eine Prophylaxe empfohlen. Auch bei Kindern konnte die Effizienz einer antiviralen Prophylaxe mit VGCV gezeigt werden; hier war eine CMV-Prophylaxe im Vergleich zur präemptiven Therapie mit einer signifikant besseren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) drei Jahre nach NTX assoziiert (Hocker et al., 2016a). Offensichtlich kann bei Kindern eine CMV-Prophylaxe im Gegensatz zur präemptiven Behandlung sogenannte indirekte Effekte einer CMV-Virämie, hier konkret eine Verschlechterung der Transplantatfunktion, besser vermeiden.

Welche Strategie zur Anwendung kommt, sollte abhängig von der jeweiligen serologischen Konstellation und Art der Transplantation entschieden werden (Kotton et al., 2018) (siehe Tabelle 8).

Empfehlungen für SOT:

- (i) Nach NTX soll in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für sechs Monate, ggf. eine präemptive Strategie (mit engmaschigem Monitoring), durchgeführt werden (↑↑). Bei CMV-positiven Empfängern (E+) soll eine Prophylaxe für 3 Monate oder eine präemptive Strategie eingesetzt werden (↑↑).
- (ii) Bei Leber-, Herz- und Pankreastransplantation sollte in der Hochrisikokonstellation (S+/E-) eine Prophylaxe für 3-6 Monate bzw. in der E+ Konstellation eine Prophylaxe für 3 Monate, ggf. eine präemptive Strategie durchgeführt werden (↑).
- (iii) Bei Lungentransplantation sollte bei S+/E- Patienten eine Prophylaxe für 6-12 Monate, bei der Konstellation E+ eine Prophylaxe für 6 Monate durchgeführt werden (↑).
- (iv) Bei starker Immunsuppression (z.B. Gabe von Antilymphozytenglobulin) kann die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Therapie favorisiert und evtl. verlängert gegeben werden (↔).
- (v) Für die Prophylaxe werden VGCV oral 1x900 mg/d oder GCV i.v. 1x5 mg/kg/d, für die Therapie VGCV oral 2x900 mg/d oder GCV i.v. 2x5 mg/kg/d empfohlen (für Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Kindern und Jugendlichen siehe Tabelle 6) (↑↑). Ein Wechsel zwischen beiden Substanzen ist jederzeit möglich.

- (i) Bei NTX und der Hochrisikokonstellation S+/E- wird die Prophylaxe bevorzugt, unterstützt durch eine Studie, die bei präemptiver Therapie eine höhere Rate an CMV-Resistenz beobachtet hat (Couzi et al., 2012). Die Rate an CMV-Erkrankungen bei NTX wurde durch Verlängerung der VGCV-Prophylaxe von 100 auf 200 Tage weiter verringert (Humar et al., 2010), weswegen in der Hochrisikosituation bei Erwachsenen eine Prophylaxe für sechs Monate bevorzugt empfohlen wird.
- (ii) Außerhalb der NTX sind keine randomisierten Studien veröffentlicht, die prophylaktische und präemptive Strategien direkt miteinander vergleichen. Die vorhandenen Studien deuten bei Lebertransplantation auf äquivalente Ergebnisse beider Strategien hin (Bodro et al., 2012; Singh et al., 2005). Für die Transplantation anderer Organe sind keine Studien verfügbar. Wegen der Schwere der Erkrankung in der S+/E-Konstellation wird bei Transplantation nicht-renaler Organe die Prophylaxe gegenüber der präemptiven Strategie favorisiert.
- (iii) Die längere Prophylaxe bei Lungentransplantation wird empfohlen, weil eine CMV-Pneumonie oft von einer chronischen Lungendysfunktion gefolgt ist (Paraskeva et al., 2011; Snyder et al., 2010).
- (v) Nach NTX wurde Valaciclovir oral 4x500 mg/d erfolgreich zur Prophylaxe eingesetzt (Lowance et al., 1999; Reischig et al., 2010). Dieses war aber im direkten Vergleich bezüglich der langfristigen Nierenfunktion der Anwendung von GCV und VGCV unterlegen (Reischig et al., 2012; Rubin et al., 2000). Deshalb wird VGCV als bevorzugtes Medikament für die Prophylaxe und präemptive Therapie empfohlen, ist in Deutschland jedoch nicht für CMV-seropositive Empfänger zugelassen (off label). Alternativ ist eine GCV-Prophylaxe möglich. Regime mit Niedrigdosis-VGCV (1x450 mg/d) zeigen bei Konstellationen mit hohem und niedrigem Risiko eine äquivalente Wirkung bei reduzierter Leukozytopenie (Gabardi et al., 2015; Heldenbrand et al., 2016), führen aber möglicherweise in der Hochrisikosituation zu vermehrten Durchbruchinfektionen (Stevens et al., 2015).

Empfehlungen für allo-SZT

(i) Der Standard für die präemptive Therapie der CMV-Infektion ist GCV 2x5 mg/kg/d i.v. bzw. VGCV oral 2x900 mg/d für 14 Tage (↑↑). Ist nach zweiwöchiger präemptiver Therapie kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen, sollte eine CMV-Resistenztestung durchgeführt werden (↑). Bei Vorliegen von UL97-Resistenzen wird FOS als therapeutisch gleichwertig effektives Virostatikum in einer Dosierung von 2x60 mg/kg/d i.v. als Alternative empfohlen (↑). Ebenso ist FOS bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn bestehender oder unter GCV aufgetretener Neutropenie die empfohlene Alternative (↑↑).

(ii) Bei Hochrisikopatienten (u.a. aktive CMV-Infektion vor allo-SZT, E+ oder S+ Patienten nach *in vivo* T-Zell-Depletion) sollte eine Prophylaxe mit Letemovir mit 480 mg/d (bzw. 240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A) bis Tag 100 durchgeführt werden (↑). Alternativ kann eine prophylaktische Strategie mit GCV bzw. VGCV durchgeführt werden (siehe oben) (↑). Nach Beendigung der Prophylaxe sollten die Patienten für 3-6 Wochen regelmäßig auf Symptome einer CMV-Erkrankung und CMV-Virämie untersucht werden (↑).

(i) In den ersten Therapietagen ist häufig ein weiterer Anstieg der CMV-DNA zu verzeichnen. Dies ist nicht als primäre Resistenz zu werten, es sei denn es treten unter Therapie klinisch progrediente Zeichen einer CMV-Erkrankung auf oder es ist nach 14 Therapietagen kein eindeutiges Ansprechen oder eine Zunahme der CMV-DNA-Konzentration zu verzeichnen. In zwei randomisierten Studien hat FOS vergleichbar wie GCV in der präemptiven Anwendung CMV-Erkrankungen verhindern können (Moretti et al., 1998; Reusser et al., 2002); die Rate an Neutropenien war signifikant geringer (Reusser et al., 2002). Wegen der Nephrotoxizität und aus praktischen Erwägungen heraus (z.B. Erfordernis einer Vorhydratation und Elektrolyt-Überwachung) wird es allerdings häufig als second-line Medikament verwendet. Die Therapie sollte für mindestens zwei Wochen aufrechterhalten werden. Bei danach noch nachweisbarem CMV sollte eine Erhaltungstherapie in halber Dosierung erfolgen, bis CMV nicht mehr nachweisbar ist, oder bis Tag 100. Nach Absetzen der Therapie sollte mindestens bis Tag 100 eine wöchentliche CMV-Kontrolle erfolgen.

(ii) Gegenüber der präemptiven Therapie hat die prophylaktische Gabe von CMV-wirksamen Agentien den Nachteil, dass bei großzügigem Einsatz ein Teil der Patienten ohne Nutzen bezüglich der CMV-Infektion den Nebenwirkungen der Therapie ausgesetzt werden. Dennoch tritt bei einer Gruppe an Hochrisikopatienten (aktive CMV-Infektion vor allo-SZT oder E+ oder S+ Patienten nach *in vivo* T Zell-Depletion (Kroger et al., 2001)) eine CMV-Infektion mit so hoher Wahrscheinlichkeit auf, dass eine prophylaktische Gabe gerechtfertigt erscheint.

Die prophylaktische Gabe von Letemovir hat in der Phase III-Zulassungsstudie im Vergleich zu Placebo bei sehr geringen Nebenwirkungen die CMV-bedingte Morbidität und – Mortalität signifikant reduziert: in Woche 24 lag der Prozentsatz an Patienten mit klinisch signifikanter CMV-Infektion unter Letemovir bzw. Placebo bei 37,5% bzw. 60,6% (Marty et al., 2017). Dies rechtfertigt die obige Empfehlung, auch wenn die Erfahrungen mit diesem neuen Medikament über die zitierte Studie hinaus bisher gering sind. Mit der Gabe von Letemovir kann am Tag der Transplantation begonnen werden, aber nicht später als 28 Tage nach allo-SZT. Manche Experten empfehlen, mit der Letemovir-Gabe möglichst frühzeitig nach Transplantation zu beginnen.

Alternativ kann eine prophylaktische Gabe von GCV bzw. VGCV erfolgen. Diese ist allerdings belastet durch das hohe Risiko der therapieinduzierten Neutropenie, die v.a. kurz nach Transplantation in der Phase der hämatologischen Rekonstitution eine erhebliche Problematik darstellt. Prophylaktische Therapiekonzepte sparen diese Phase daher in der

Regel aus und wählen z.B. eine erste Episode mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v. an d-8 bis d-1 vor allo-SZT und setzen die Gabe dann in reduzierter Dosierung ab einer Leukozytenzahl von 1000/ μ l mit 5 mg/kg 3x/Woche bis d+84 fort. Dieses Vorgehen konnte CMV-Pneumonien vermeiden (Atkinson et al., 1991). Eine placebokontrollierte Studie konnte für CMV-seropositive Patienten eine Reduktion der CMV-Infektionen (3% vs. 45%; $p=0,0001$) und CMV Erkrankungen (10% vs. 29%; $p=0,0008$) unter GCV ab dem Engraftment (5 Tage 2x5 mg/kg/d i.v., dann weiter bis d+100 mit 1x5 mg/kg/d i.v.) zeigen (Goodrich et al., 1993). Hier wurde die Problematik der GCV-Prophylaxe deutlich, da nach Tag 100 bei 10% der behandelten Patienten eine CMV Erkrankung auftrat und sich letztlich kein Vorteil bezüglich des Überlebens insgesamt für die Behandlungsgruppe ergab. Der Effekt der Prophylaxe konnte in einem systematischen Review mit Metaanalyse bestätigt werden (Yahav et al., 2009). Wegen der geringeren Toxizität wird in der klinischen Praxis Letemovir im Vergleich zur GCV für die Prophylaxe präferiert.

Die durch GCV verursachte Neutropenie tritt bei 30-60% der behandelten Patienten auf und hat im Median eine Dauer von 12 (4-20) Tagen (Salzberger et al., 1997). Kombinationen von GCV mit hochdosiertem Aciclovir oder FOS wurden bei pädiatrischen Transplantationen oder solchen mit Nabelschnur-Restblut eingesetzt und zeigten einen positiven Effekt auf CMV-Infektion/-Erkrankung (Milano et al., 2011; Shereck et al., 2007). Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Gabe von hochdosiertem Aciclovir oder GCV lässt sich aus den angeführten Studien nicht ableiten.

Die Untersuchungen zur prophylaktischen Gabe von Aciclovir zeigen bei intravenöser Gabe in der unmittelbaren Posttransplantationsphase und Fortsetzung mit oralem Valaciclovir einen positiven Effekt auf CMV-Infektionen und eine Reduktion der Patientenzahl mit präemptiver Therapie auf 50%, jedoch keine Verbesserung der Überlebenszeit insgesamt (Ljungman et al., 2002). Bei Patienten nach in vitro T-Zell-Depletion konnte die hohe Rate der CMV-Reaktivierungen von 83% durch diese hochdosierte Aciclovirgabe nicht reduziert werden (Nakamura et al., 2002).

Diagnostik und Therapie bei Auftreten von Symptomen

Empfehlungen für SOT und allo-SZT:

- (i) Bei CMV-assoziierten Symptomen soll eine quantitative Nukleinsäure-Diagnostik aus EDTA-Blut, Plasma, Liquor, BAL, Stuhl etc. durchgeführt werden (↑↑). Gewebeinvasive CMV-Erkrankungen sollen durch eine Biopsie diagnostiziert werden; die bevorzugte Nachweismethode ist die Histologie, Immunhistochemie oder *in situ*-Hybridisierung (↑↑).
- (ii) Lebensbedrohliche CMV-Infektionen sollen für mindestens zwei Wochen mit GCV 2x5 mg/kg/d i.v., leichtere Infektionen mit VGCV 2x900 mg/d oral behandelt werden (↑↑). Aciclovir oder Valaciclovir sollen nicht für die Therapie einer CMV-Infektion eingesetzt werden (↓).
- (iii) Der Therapieerfolg soll durch wöchentliche Bestimmung der CMV-DNA überwacht werden (↑↑). Die Therapie soll so lange durchgeführt werden, bis die CMV-DNA in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt (↑↑). Danach kann eine Sekundärprophylaxe mit GCV 1x5 mg/kg/d i.v. oder VGCV 1x900 mg/d oral (*off-label*) für 1-3 Monate fortgeführt werden (↔).
- (iv) Bei ausbleibendem Viruslast-Abfall unter kumulativer antiviraler Therapie über sechs Wochen, davon zwei Wochen in therapeutischer Dosierung, sollte schrittweise die Resistenz in der UL97-Kinase und dann der UL54-Polymerase untersucht werden (↑).
- (v) Bei V.a. Resistenz sollte bei schwerer Infektion vor, bei leichter Infektion nach dem Ergebnis der Resistenztestung umgestellt werden. Bei UL97-Mutation(en) mit schwacher GCV-Resistenz kann die GCV-Dosis auf 2x10 mg/kg/d i.v. erhöht werden (↔). Bei UL97-Mutation(en) mit starker GCV-Resistenz oder schwerer CMV-Erkrankung sollte in erster Linie auf FOS (zweiwöchige Induktion mit 3x60 mg/kg/d oder 2x90 mg/kg/d i.v. und Erhaltung mit 1x90 mg/kg/d i.v.) (↑), in zweiter Linie auf CDV (5 mg/kg i.v., 1x/Woche für zwei Wochen, dann jede zweite Woche), zusammen mit Probenecid und Hydratation (↔) umgestellt werden.
- (vi) Die Gabe von Immunglobulinen kann, insbesondere bei Hypogammaglobulinämie nach allo-SZT, als unterstützende Therapie in Erwägung gezogen werden (↔).
- (vii) In der Salvage-Situation kann eine Kombination von GCV und FOS (in jeweils halber oder voller Dosierung), BCV, MBV oder Letermovir erwogen werden (↔). Weiterhin sollte in dieser Situation ein adoptiver T-Zell-Transfer erwogen werden (↑).

(i) Die häufigsten Organmanifestationen einer CMV-Erkrankung sind die interstitielle Pneumonie, Enterokolitis, Hepatitis und Retinitis. Die Diagnose einer interstitiellen Pneumonie wird unter folgenden Voraussetzungen gestellt: klinisch fassbare pulmonale Erkrankung mit dem entsprechenden radiologischen Bild, Nachweis von CMV in der Lunge oder respiratorischem Sekret und weitest gehender Ausschluss anderer Ursachen. Der Nachweis von CMV in respiratorischen Sekreten allein ist nicht ausreichend. Die CMV-Enterokolitis ist charakterisiert durch eine weitgehend unspezifische Symptomatik mit abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Da bei CMV-Enterokolitis in ca. 25% der Fälle eine begleitende Virämie fehlt, sollte zusätzlich ein CMV-Direktnachweis aus Stuhl und ggf. eine endoskopische Diagnostik mit Biopsien aus Ulcerationen der betroffenen Darmschleimhaut erfolgen (Ganzenmueller et al., 2009; Ganzenmueller et al., 2014).

Bei einer CMV-Hepatitis oder -Enzephalitis ist zusätzlich zur Funktionsbeeinträchtigung des Organs ein Virusnachweis aus einer Leberbiopsie oder dem Liquor zu fordern. Einzig bei der CMV-Retinitis ist die Diagnose ohne organspezifischen Virusnachweis oder histologisches Präparat zu stellen. Gerade vor dem Hintergrund der klinisch nicht zuverlässig von einer GvHD abgrenzbaren Symptomatik (Lunge, Leber, Darm) ist der zuverlässige Erregernachweis vor therapeutischen Entscheidungen essentiell.

Eine nicht-nachweisbare CMV-DNA schließt das Vorliegen einer gewebeinvasiven CMV-Erkrankung nicht aus (Eid et al., 2010; Westall et al., 2004). Eine höhere CMV-DNA-Konzentration im Gewebe als im peripheren Blut deutet auf eine gewebsinvasive Erkrankung hin; die Diagnose kann insbesondere bei pulmonaler oder intestinaler Beteiligung durch eine histologische und immunhistochemische Diagnostik gesichert werden (Chemaly et al., 2004; Lautenschlager et al., 2006; Solans et al., 1997; Westall et al., 2004).

(ii) Die Daten der VICTOR-Studie zeigen bei SOT eine vergleichbar gute Wirksamkeit für GCV i.v. und VGCV oral bei der Behandlung einer CMV-Infektion (Asberg et al., 2007). VGCV ist in Deutschland nicht zur Therapie einer CMV-Infektion nach NTX zugelassen, wird von Experten jedoch empfohlen. VGCV vermeidet die Risiken einer intravenösen Therapie, bei möglichen Resorptionsstörungen sollte jedoch GCV i.v. eingesetzt werden. Die Dosierung von (V-)GCV soll auf die Nierenfunktion und bei Kindern adaptiert werden (siehe Tabelle 7). Obwohl FOS so wirksam wie GCV ist, wird es wegen der Nephrotoxizität und aus praktischen Erwägungen heraus (z.B. Erfordernis einer Vorhydratation und Elektrolyt-Überwachung) eher als second-line-Medikament verwendet.

(iii) Bei Vorliegen viraler DNAämie sollte die Therapie solange erfolgen, bis die CMV-DNA in zwei aufeinander folgenden Proben unter der Nachweisgrenze liegt. Bei kompartimentierter Infektion ohne Virämie soll die Therapie bis zur klinischen Ausheilung fortgeführt werden. Die Dauer der sekundären Prophylaxe sollte das Risiko einer schweren Rekurrenz und das Ausmaß der Immunsuppression reflektieren (Asberg et al., 2007).

(iv) Ein Anstieg der CMV-DNA-Konzentration in den ersten zwei Wochen der antiviralen Therapie spricht nicht für die Entwicklung einer CMV-Resistenz (Boivin et al., 2009). Da bei GCV-Therapie zu über 90% Mutationen im Bereich der UL97-Kinase entstehen, sollte zunächst das Gen für die UL97Kinase (AS 400-670) und dann für die UL54-Polymerase (AS 300-1000) untersucht werden. Die Auswertung kann mittels eines öffentlich zugänglichen Programms durchgeführt werden (<http://www.informatik.uni-ulm.de/ni/staff/HKestler/HCMV/>).

(v) Für den Einsatz von CDV liegen lediglich Kasuistiken und kleinere Fallserien vor, die über wechselnden Erfolg berichten (Cesaro et al., 2005; Chakrabarti et al., 2001; Ljungman et al., 2001).

(vi) Bei SOT gibt es nur wenige Studien zur unterstützenden Anwendung von Immunglobulinen (Sarmiento et al., 2005a; Sarmiento et al., 2005b; Sarmiento et al., 2006). Im Bereich der allo-SZT ist bei CMV-bedingter interstitieller Pneumonie die Kombination von GCV und Immunglobulinen mit einem 3-Monats-Überleben von 31-85% (Emanuel et al., 1988; Ljungman et al., 1992; Reed et al., 1988; Schmidt et al., 1988) die in den meisten Zentren durchgeführte Therapie. Die Überlegenheit zur alleinigen Therapie mit GCV (3-Monats-Überleben 10-45%) (Erice et al., 1987; Reed et al., 1986; Shepp et al., 1985; Winston et al., 1988) wurde nicht prospektiv gezeigt. Verschiedene Protokolle für Dosierung und Dauer der GCV-Therapie als auch unterschiedliche Immunglobulin-Präparate wurden berichtet. Eine Überlegenheit von CMV-spezifischem Hyper-Immunglobulin gegenüber regulären Immunglobulin-Präparaten konnte nicht gezeigt werden. Eine mögliche Empfehlung zur Therapie ist GCV 2x5 mg/kg/d plus Immunglobuline 0,5 g/kg/d jeden zweiten Tag für insgesamt 21 Tage, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bei anhaltender Immunsuppression mit GCV 5 mg/kg/d an 5 Tagen der Woche plus Immunglobuline 0,5 g/kg/d 1x/Woche.

(vii) GCV und FOS können in halber oder voller Dosierung kombiniert werden (Bacigalupo et al., 1996; Mattes et al., 2004). MBV wurde in Einzelfällen in hoher Dosierung (400 mg, 2x/d) bei resistentem CMV erfolgreich eingesetzt (Avery et al., 2010). MBV sollte nicht mit GCV kombiniert werden. Für den adoptiven Transfer CMV- oder multivirusspezifischer T-

Zellen in der allo-SZT liegen mittlerweile eine Reihe kleinerer Wirksamkeitsstudien vor, die den Einsatz in der Salvage-Situation rechtfertigen (Bao et al., 2012; Cobbold et al., 2005; Einsele et al., 2002; Feuchtinger et al., 2010; Koehne et al., 2015; Meij et al., 2012; Micklethwaite et al., 2007; Micklethwaite et al., 2008; Peggs et al., 2011; Peggs et al., 2003; Perruccio et al., 2005; Schmitt et al., 2011; Uhlin et al., 2012; Walter et al., 1995) (Übersicht in: (Roddie and Peggs, 2017)). Bei vorbekannter GCV-Resistenz wird bei erneuter Symptomatik nach replikationsfreier Phase eine wiederholte Resistenztestung empfohlen; bei fehlenden Mutationen ist ein erneuter Einsatz von GCV möglich.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 16.01.2024

#	Suchfrage
1	[mh "cytomegalovirus infections"]
2	[mh cytomegalovirus]
3	[mh ^"herpesviridae infections"]
4	[mh ^herpesviridae]
5	(cytomegal* OR hcmv OR "human herpesvirus 5" OR "HHV-5" OR (cmv)):ti,ab,kw
6	Herpesvir*:ti,ab,kw OR (herpes NEXT vir*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 16.01.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	cytomegalovirus infections[mh]
2	cytomegalovirus[mh]
3	(cytomegal*[tiab] OR hcmv[tiab] OR human herpesvirus 5[tiab] OR HHV-5[tiab] OR cmv[tiab])
4	herpesviridae infections[mh:noexp]
5	herpesviridae[mh:noexp]
6	Herpesvir* [tiab] OR "herpes virus"[tiab] OR herpes vira*[tiab] OR herpes viri*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR

#	Suchfrage
	data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 16.01.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cytomegalovirus infections[mh]
2	cytomegalovirus[mh]
3	(cytomegal*[tiab] OR hcmv[tiab] OR human herpesvirus 5[tiab] OR HHV-5[tiab] OR cmv[tiab])
4	herpesviridae infections[mh:noexp]
5	herpesviridae[mh:noexp]
6	Herpesvir* [tiab] OR "herpes virus"[tiab] OR herpes vira*[tiab] OR herpes viri*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	Stem Cell Transplantation [mh]
9	Transplantation, Homologous [mh]
10	Kidney Transplantation[mh]
11	((Stem[tiab] AND cell*[tiab]) OR allogeneic[tiab] OR homologous[tiab] OR kidney[tiab] OR renal[tiab]) AND (transplant*[tiab] OR graft*[tiab] OR engraft*[tiab])
12	HSCT[tiab] OR HCT[tiab] OR SCT[tiab] OR alloHSCT[tiab] OR alloHCT[tiab] OR alloSCT[tiab]
13	allograft*[tiab] OR homograft*[tiab] OR allotransplant*[tiab]
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#	Suchfrage
15	Infection[mh:noexp]
16	Virus Diseases[mh:noexp]
17	DNA Virus Infections[mh:noexp]
18	Opportunistic Infections[mh]
19	Infect*[tiab] OR virus*[tiab] OR virid*[tiab] OR vira*[tiab]
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#14 AND #20
22	#7 OR #21
23	(#22) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
24	(#23) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV).** Virusinfektionen bei Organ- und allogen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-001

Verfasser	
Institution	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Datum	20. Februar 2024

Indikation
Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahre - zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation und - zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfänger, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-].
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
CMV-Reaktivierungen und -Infektionen sind mit erhöhter Mortalität bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo HSZT) assoziiert. Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst u. a. eine adäquate Spenderauswahl, ein prospektives Monitoring von CMV-Reaktivierungen, die präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika. Standard im pädiatrischen Bereich ist und war das PCR-Monitoring sowie die präemptive Therapie mit Ganciclovir und Foscavir. Für <u>Hochrisikopatienten</u> nach allo HSZT wird seit 2019 in der AWMF S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ eine Prophylaxe mit Letemovir empfohlen. Nachgeordnet werden Ganciclovir oder Valganciclovir aufgeführt. Inzwischen wird Letemovir auch im pädiatrischen Bereich als Prophylaxe im Off Label Use eingesetzt.
Fragestellung
Unsere gutachterliche Expertise beschränkt sich auf pädiatrische Pat. nach allogener Stammzelltransplantation.
Stand des Wissens

Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen sind ubiquitär und verlaufen bei immunkompetenten Personen weitestgehend asymptomatisch. Bei Pat. mit gestörter zellulärer Immunität stellen CMV-Infektionen allerdings eine klinisch relevante Komplikation dar, insbesondere bei Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation.

CMV-Positivität ist bezüglich der Entwicklung einer CMV-Erkrankung mit einer schlechteren Prognose verbunden, vor allem bei Empfängern von CMV-negativen oder T-Zell-depletierten Stammzelltransplantaten [1, 2]. Früherer Standard bei Erwachsenen war eine sog. präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig behandelt wurden [3, 4].

In der aktuell gültigen AWMF S2k-Leitlinie für „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ (AWMF Registernummer 093) von 2019 wird diese Empfehlung gegeben (Seite 80):

Weitere Empfehlungen für allo-SZT:

- (ii) Bei Hochrisikopatienten (u.a. aktive CMV-Infektion vor allo-SZT, E+ oder S+ Patienten nach in vivo T-Zell-Depletion) sollte eine Prophylaxe mit Letemovir mit 480 mg/d (bzw. 240 mg/d bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A) bis Tag 100 durchgeführt werden (↑). Alternativ kann eine prophylaktische Strategie mit GCV bzw. VGCV durchgeführt werden (siehe oben) (↑).

Hintergrund der Empfehlung ist eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei Erwachsenen, die auch zur Zulassung von Letemovir führte [5, 6]. In dieser Studie bei CMV-seropositiven, erwachsenen Pat. nach einer allogenen Stammzelltransplantation führte Letemovir zu einer Senkung der Rate von CMV-Infektionen, sowohl bei Pat. mit hohem als auch bei niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung. Letemovir ist gut verträglich, im Vordergrund stehen gastrointestinale Nebenwirkungen.

Publizierte Kohortenstudien aus der Pädiatrie bestätigen die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit [7, 8]. Die pivotale Zulassungsstudie bei pädiatrischen Patienten nach allo HSZT ist abgeschlossen und wurde im Herbst auf der IDweek in den USA präsentiert [9]. Die Daten sind noch nicht publiziert.

Standard im pädiatrischen Stammzellbereich ist und war das PCR-Monitoring und ggf. die präemptive Therapie mit Ganciclovir und Foscavir. Zwischenzeitlich wird Letemovir allerdings verbreitet off label als Prophylaxe eingesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Ljungman P, Brand R, Hoek J et al. for the [Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation](#): Donor cytomegalovirus status influences the outcome of

- allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis 59:473-481, 2014. DOI: [10.1093/cid/ciu364](https://doi.org/10.1093/cid/ciu364)
2. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M et al.: Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood 127:2427-2438, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-11-679639](https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639)
 3. Einsele H, Ehninger G, Hebart H et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. Blood 86:2815-2820, 1995. PMID: 7670117
 4. Boeckh M: Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy. Transpl Infect Dis 1:165-178, 1999. PMID 11428987
 5. Chernaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S et al.: Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 370:1781-1789, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1309533](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309533)
 6. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 377:2433-2444, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)
 7. Chen TT, David AP et al.: Pediatr Blood Cancer 70:e30608, 2023. DOI: [Letermovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation - Chen - 2023 - Pediatric Blood & Cancer - Wiley Online Library](https://doi.org/10.1002/pbc.35060)
 8. Galaverna F, Baccelli F, Zama D et al.: [Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology \(AIEOP\) | Bone Marrow Transplantation \(nature.com\)](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2023.102563)
 9. Schulte SH, Gefen A, Groll AH et al.: Cytomegalovirus (CMV) Prophylaxis with Letermovir (LET) in Pediatric (Birth to < 18 years of age) Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients: Pharmacokinetics (PK), Safety and Efficacy Results of a Phase 2b study. IDWeek 2023, Abstract citation ID: ofad500.2180 2563.