

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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (CMV-
Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach
Stammzelltransplantation)

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	12
5.1	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	12
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	36
5.3	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	43
5.4	Stellungnahme der Uniklinik Köln, Innere Medizin I, AG Kohorten in der Infektionsforschung	47

5.5	Stellungnahme der DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	53
D.	Anlagen	67
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	67
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.08.2024 B2

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2023 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. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Mai 2024 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 (Neubewertung Orphan > 30 Mio: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neubewertung Orphan > 30 Mio: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Letermovir
- **Handelsname:** Prevymis
- **Therapeutisches Gebiet:** Cytomegalievirus-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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 (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003)

Modul 1

(PDF 416,07 kB)

Modul 2

(PDF 365,76 kB)

Modul 3

(PDF 898,96 kB)

Modul 4

(PDF 3,46 MB)

Modul 4 Anhang G

(PDF 1,63 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/>

15.03.2024 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Letermovir (Prevymis)

Prevymis wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene, CMV-seropositive Empfänger [R+] nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung angezeigt ist:

- beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juli 2023

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 15.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,04 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 245,57 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 **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 Unternehmern, 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 **05.04.2024** 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 - 2023-12-15-D-1003*). 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 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 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 Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letemovir (Neubewertung Orphan > 30 Mio: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe n

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.02.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2023 (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. April 2024 um 16:15 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	05.04.2024
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	02.04.2024
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024
Uniklinik Köln	05.04.2024
DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.04.2024

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
Fr. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Brüning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Ziegler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Biebernicker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Uniklinik Köln						
Fr. Dr. Hopff	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Hr. Dr. Wingen-Heimann	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Dr. Teschner	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Stelljes	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	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. April 2024
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)
Die Phase des höchsten Risikos für eine Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung nach einer allogenen hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, allo-HSCT) sind die ersten 100 Tage (14 Wochen). Aus diesem Grund wurde in der Studie MK-8228-001 eine 100-tägige (14 Wochen) Prophylaxe mit Letermovir ab Tag der Transplantation untersucht. Um den nachhaltigen Effekt von Letermovir zu prüfen, wurde die Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 24 nach Transplantation, also 10 weitere Wochen nach Beendigung der Prophylaxe, erhoben. Auch der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) betont in den tragenden Gründen von Letermovir vom 02. August 2018 die Relevanz der Daten zu Woche 24, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen bedeutsam sind (1). Zusätzlich wurden in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ausgewählte Endpunkte bis Woche 48 nach Transplantation, also 34 weitere Wochen nach Beendigung der Prophylaxe, erfasst, um den langfristigen Effekt der Prophylaxe sowie die Langzeitsicherheit von Letermovir nachzuweisen.	Die Angaben zum Studiendesign der Studie MK-8228-001 werden zur Kenntnis genommen. Die Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
Die Auswertungen zu Woche 24 sind relevant, um die Effizienz der Prophylaxe adäquat zu testen. Auch der G-BA betont in den tragenden Gründen von Letermovir vom 02. August 2018 die Relevanz der Daten zu Woche 24, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der	Die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden jeweils zu Woche 14, 24 und 48 erfasst, die unerwünschten Ereignisse zu Woche 16. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden, soweit vorhanden, in der Regel die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen bedeutsam sind (1). Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass der Effekt einer Prophylaxe mit Letermovir auf die Mortalität, wie in der Hypothese des Studiendesigns vermutet, zu Woche 24 voll ausgeprägt ist. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie MK-8228-001 zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,57 [0,34; 0,96]; p = 0,035). Der Unterschied zugunsten von Letermovir bleibt im weiteren Krankheitsverlauf bis Woche 48 nach Transplantation erhalten (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,49; 1,09]; p = 0,124). Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität sollte daher auf dem Analysezeitpunkt zu Woche 24 beruhen.	Auswertungen bis Woche 48 herangezogen, da diese jeweils die längsten Beobachtungszeiträume abdecken. Mortalität: Zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen nach Stammzelltransplantation liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Für insgesamt 14 Studienteilnehmende fehlen Angaben zum Überlebensstatus, was aber aufgrund des geringen Anteils, der zudem in beiden Studienarmen vergleichbar ist, für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt. Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Für diesen Zeitraum zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir in der Ereigniszeitanalyse (Effektschätzung mittels Hazard Ratio) nach 24 Wochen, jedoch bestätigt sich dieser Vorteil nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen.
In der Studie MK-8228-001 erfolgte bei einer geringen Anzahl (n = 32, 9,8 %) an Patient:innen nach der 100-tägigen Prophylaxe mit Letermovir eine späte CMV-Reaktivierung mit einhergehender Einleitung einer präemptiven Therapie (PET). Auf Basis dieses Befundes wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von einer verlängerten Prophylaxe profitieren könnten. Diese Hypothese wurde in der Studie MK-8228-040 (Beginn mit einer allgemeinen 14-wöchigen Letermovir-Prophylaxe und im direkten Anschluss die Randomisierung in eine 14-wöchige Letermovir-Prophylaxe vs. 14-wöchige Placebogabe) getestet und bestätigt.	Gemäß Zulassung kann für manche Patientinnen und Patienten, bei denen eine hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage hinaus von Nutzen sein. Diese Möglichkeit der Verlängerung bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht. Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Bei den vorliegenden Daten sind Unsicherheiten zu berücksichtigen, da für manche Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für eine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, hatten bei einer verlängerten Prophylaxe mit Letermovir ein statistisch signifikant geringeres Risiko einer CMV-Reaktivierung im Vergleich zu Placebo (2). Eine verlängerte Prophylaxe kann individuell für manche Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, nach klinischem Ermessen erfolgen und ist entsprechend in der Fachinformation angegeben (3). Somit erlaubt die Studie MK-8228-001 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Letermovir und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.	späte CMV-Reaktivierung eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir in Frage kommt. Diese wurde jedoch in der Studie MK 8228-001 nicht durchgeführt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen ergibt sich eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT). Zudem wird für schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung aufgrund der gesundheitssystemspezifischen Faktoren bei Hospitalisierungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagesicherheit aus diesen Gründen als Anhaltspunkt einzustufen.
Bei der Real World Evidence (RWE)-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letermovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 zu dem Endpunkt Gesamtmortalität werden durch die RWE-Studie CELESTIAL gestützt. Unter realen Klinikbedingungen in Deutschland zeigt sich bei der Langzeitbeobachtung zu Woche 48 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Letermovir. Auch das beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir wird durch die RWE-Studie CELESTIAL bestätigt. In der Gesamtschau unter Betrachtung der Studie MK-8228-001 und gestützt durch die Ergebnisse der RWE Studie CELESTIAL ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo.	Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der retrospektiven Beobachtungsstudie CELESTIAL vor. Diese Daten werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte. Anhand der Datenlage wird das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als nicht quantifizierbar gewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.9 Zeilen 9-10	Anmerkung: „Da für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie eine Verlängerung der Prophylaxe über 100 Tage hinaus infrage gekommen wäre, erfolgte die Behandlung mit Letermovir für diese Patientinnen und Patienten nicht gemäß der Fachinformation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie MK-8228-001 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“ MSD Position: Entsprechend der Fachinformation, kann individuell nach Ermessen der Ärzt:innen für manche Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, eine verlängerte Prophylaxe in Frage kommen (3). In der Studie MK-8228-001 hatten, unabhängig von ihrem Risikostatus, 32 Patient:innen (9,8 %) im Letermovir-Arm eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion zwischen Woche 14 und Woche	Gemäß Zulassung kann für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage hinaus von Nutzen sein. Diese Möglichkeit der Verlängerung bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	24. Daher handelt es sich bei der Studie MK-8228-001 um einen nicht-relevanten Anteil von Patient:innen, für welche eine Verlängerung der Prophylaxe über 100 Tage hinaus in Frage gekommen wäre. Der auf Basis der Studie MK-8228-001 hypothetisierte und in der Studie MK-8228-040 belegte Nutzen einer verlängerten Prophylaxe für Patient:innen, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, verzerrt somit nicht die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung relevanten Studie MK-8228-001. Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit der Studie MK-8228-001 ist als hoch einzustufen. Auf Basis der Studie MK-8228-001 ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo.	Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Bei den vorliegenden Daten sind Unsicherheiten zu berücksichtigen, da für manche Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir in Frage kommt. Diese wurde jedoch in der Studie MK 8228-001 nicht durchgeführt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen ergibt sich eine hohe Unsicherheit in der Beurteilung der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT). Zudem wird für schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung aufgrund der gesundheitssystemspezifischen Faktoren bei Hospitalisierungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagesicherheit aus diesen Gründen als Anhaltspunkt einzustufen.
Seite I.11 Zeilen 20-22	Anmerkung: „Es ist unklar, ob sich potenziell weitere bzw. andere positive / negative Effekte der Kategorie Nebenwirkungen bei einer adäquaten Beobachtungszeit ergeben hätten.“	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MSD Position: Wie in den allgemeinen Anmerkungen beschrieben, wurden in der Studie MK-8228-001 adäquate Beobachtungszeiten gewählt. Die Beobachtungszeiten für die Kategorie Nebenwirkungen stellen vollumfänglich potenzielle Effekte der Kategorie Nebenwirkungen durch die Prophylaxe mit Letermovir dar. Auch zeigen sich keine weiteren Nebenwirkungen durch folgende durchgeführten Phase 3 Studien (2, 4). Auch in RWE-Studien, wie z.B. CELESTIAL, zeigen sich im deutschen Versorgungskontext keine mit Letermovir-assoziierten Nebenwirkungen. Letermovir ist eine wirksame und sichere Prophylaxe. Vorgeschlagene Änderung: Mit der Studie MK-8228-001 kann belegt werden, dass Letermovir eine wirksame und sichere Prophylaxe ist.	Unbenommen einer abschließenden Beurteilung der Relevanz von unerwünschten Ereignissen für die Nutzenbewertung, die unter einer ggf. nachfolgenden präemptiven Therapie auftreten, werden der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen bis zu Woche 16 nach Transplantation zugrunde gelegt.
Seite I.15 Zeilen 18-22	Anmerkung: „Zwar berücksichtigt der pU verschiedene Patientencharakteristika bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe, um trotz fehlender Randomisierung eine Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen. Eine systematische Identifikation potenzieller Confounder (Störgrößen) wird im Studienbericht zur Studie CELESTIAL jedoch nicht beschrieben.“	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MSD Position: Bei der RWE-Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letemovir als CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird. Bei dem Einschluss des Patientenkollektivs wurde eine Matched Cohort Analyse durchgeführt, um Verzerrungen aufgrund der Ausgangsmerkmale der Patient:innen zu minimieren. Die Datenerfassung umfasst die etablierten Risikofaktoren, diese wurden auch im Rahmen der Studie MK-8228-001 erfasst, sowie weitere Risikofaktoren. Der Einfluss der Störgrößen wurde in der RWE-Studie CELESTIAL systematisch untersucht und dargestellt. Aufgrund der geringen detektierten Einflussgrößen und der insgesamt gut ausgewogenen Gruppen wurde auf multivariable Methoden zum Ausschluss von Confoundern verzichtet. Zudem ist zu beachten, dass es durch eine Gewichtung nach Propensity-Score in einem Vorher/Nachher Modell bei einer Änderung der Population über die Zeit zu einer Verzerrung durch eine kategorische Bewertung von Daten aus einer Episode führen kann.	Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der retrospektiven Beobachtungsstudie CELESTIAL vor. Diese Daten werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund des granularen Matching-Prozesses kann von keinem relevanten Einfluss durch Confounder (Störgrößen) auf die Studienergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL ausgegangen werden. Um bestehende Bedenken zu beseitigen, wurden dennoch neue Auswertungen vorgenommen. Vor den multivariaten Analysen wurden univariate Analysen durchgeführt und alle Parameter mit $p < 0,1$ wurden in die multivariaten Analysen einbezogen. Trotz dieser strengerer Betrachtung aller Confounder ändert sich nichts an dem signifikanten Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo im Endpunkt Gesamtmortalität der RWE-Studie CELESTIAL (Letermovir-Arm: $n = 31$ (16 %), Kontroll-Arm $n = 51$ (26 %); $p = 0.014$). Vorgeschlagene Änderung: In der RWE-Studie CELESTIAL werden verschiedene Patientencharakteristika bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe berücksichtigt, um trotz fehlender Randomisierung eine Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen. Aufgrund des granularen Matching-Prozesses kann von keinem relevanten Einfluss durch Confounder (Störgrößen) auf die Studienergebnisse der RWE-Studie CELESTIAL ausgegangen werden	Die retrospektive Beobachtungsstudie CELESTIAL wird nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und die RWE-Studie CELESTIAL kann bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.	
Seite I.15 Zeilen 26-31	Anmerkung: „Zusätzlich wird die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen in den beiden Studienarmen dadurch eingeschränkt, dass die Patientinnen und Patienten im Letermovir-Arm zwischen 2021 und 2023 eine Stammzelltransplantation erhielten, die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe aber bereits zwischen 2016 und 2017. Der Versorgungskontext unterscheidet sich potenziell somit zwischen den Studienarmen.“ MSD Position: In der Letermovir-Gruppe wurden Patient:innen zwischen 01. Januar 2018 bis 31. Dezember 2020 eingeschlossen, in der Kontrollgruppe zwischen 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2018. Der Dokumentationszeitraum, <u>nicht</u> der Behandlungs- und Beobachtungszeitraum, umfasst die Jahre 2021-2023. In der Studie CELESTIAL wurde ein Zeitraum von insgesamt 5 Jahren beobachtet,	Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der retrospektiven Beobachtungsstudie CELESTIAL vor. Diese Daten werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt,

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	es besteht keine zeitliche Lücke zwischen den beiden Beobachtungsarmen. Ein potentieller Unterschied im Versorgungskontext der beiden Studienarme, bedingt durch allgemeine und medizinische Weiterentwicklungen, ist also vernachlässigbar gering. Vorgeschlagene Änderung: Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen in der RWE-Studie CELESTIAL ist durch den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren gegeben.	da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.
Seite I.21 Zeilen 16-19	Anmerkung: „Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, soweit vorhanden, die Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis Woche 48 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken.“ MSD Position: Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist es das Versagen der Prophylaxe abzubilden und hier den Zusatznutzen zu bestimmen.	Die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden jeweils zu Woche 14, 24 und 48 erfasst, die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Nachweis des Zusatznutzen sind in diesem Anwendungsgebiet besondere Analysezeitpunkte von Relevanz. Wie in den allgemeinen Anmerkungen beschrieben, besteht das höchste Risiko für eine CMV-Reaktivierung nach einer allo-HSCT in den ersten 100 Tage (14 Wochen). Aus diesem Grund betrug in der Studie MK-8228-001 die Anwendungsdauer der Prophylaxe mit Letermovir 14 Wochen ab Tag der Transplantation. Um den nachhaltigen Effekt von Letermovir zu prüfen, ist eine Auswertung der Mortalität zu Woche 24 nach Transplantation (10 Wochen nach Beendigung der Prophylaxe) relevant. Auch der G-BA betont in den tragenden Gründen von Letermovir vom 02. August 2018 die Relevanz der Daten zu Woche 24, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen bedeutsam sind (1). Um die nachhaltige Effizienz und die Patientenrelevanz der Prophylaxe adäquat darzustellen, sind somit die Auswertungen zu Woche 24 zu den Endpunkten Mortalität, Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion und Engraftment für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen.	unerwünschten Ereignisse zu Woche 16. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden, soweit vorhanden, in der Regel die Auswertungen bis Woche 48 herangezogen, da diese jeweils die längsten Beobachtungszeiträume abdecken. Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Für diesen Zeitraum zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir in der Ereigniszeitanalyse (Effektschätzung mittels Hazard Ratio) der Mortalität nach 24 Wochen, jedoch bestätigt sich dieser Vorteil nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen. Beim Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Er setzt sich aus den Endpunkten „CMV-Organerkrankung“ und „Einleiten einer präemptiven Therapie“ zusammen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu Woche 24 aufgrund des Vorteils in der Komponente „Einleiten einer

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Für die vorliegende Nutzenbewertung sollten die Auswertungen zu den Endpunkten Mortalität, Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion und Engraftment zu Woche 24 herangezogen werden, da die ersten 6 Monate nach der Transplantation insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der mit einer Infektion bzw. Therapie assoziierten Komplikationen für die Patient:innen bedeutsam sind.	präemptiven Therapie“. Für den kombinierten Endpunkt liegen keine Daten zu Woche 48 vor.
Seite I.29 Zeilen 16-17	Anmerkung: „Für die Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV ist die Patientenrelevanz nicht gegeben.“ MSD Position: Bei Versagen der Prophylaxe ist die Intervention durch eine PET regelhaft notwendig. Diese Intervention ist unmittelbar patientenrelevant, da die PET mit einer erneuten stationären Behandlung, Toxizität, sowie einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen einhergeht und sich somit direkt auf die Patient:innen auswirkt. Eine Konsequenz einer nicht behandelten CMV-Infektion in diesem Anwendungsgebiet ist eine Endorganerkrankung, welche unbehandelt tödlich verlaufen kann.	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesen Gründen ist das Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV eine patientenrelevante Komponente. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion mit der Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV und der Komponente Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung sollte als patientenrelevant erachtet werden und für die Nutzenbewertung als kombinierter Endpunkt herangezogen werden.	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.
Seite I.29 Zeilen 27-30	Anmerkung: „Des Weiteren ist anzumerken, dass die präemptive Therapie einen wesentlichen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstellt und ebenfalls Bestandteil der Therapiestrategie im Interventionsarm bei Versagen der Prophylaxe mit Letermovir ist.“ MSD Position:	In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird „Beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patientin / des Patienten, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der G-BA geht davon aus, dass bei auftretender CMV-Infektion eine PET eingeleitet wird (5). Auch nach Ansicht von MSD ist die PET kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, sondern stellt eine Intervention nach Versagen der Prophylaxe dar. Vorgeschlagene Änderung: Die PET ist nicht Teil der zVT Beobachtendes Abwarten und die Aussagesicherheit der Studie MK-8228-001 ist als hoch einzustufen.	Insgesamt ist die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.
Seite I.30 Zeilen 25-29	Anmerkung: „Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten im Vergleich zu den tatsächlich beobachteten Ereignissen (112 [34,5 %] vs. 8 [2,5 %] im Interventionsarm und 62 [36,5 %] vs. 6 [3,5 %] im Vergleichsarm) ist die vom pU herangezogene Analyse basierend auf dem NC = F Ansatz nicht sinnvoll interpretierbar.“ MSD Position: Der primäre Endpunkt der Studie MK-8228-001 ist der Anteil an Patient:innen mit einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt bei Responderanalysen vorab festzulegen, wie	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	fehlenden Daten bei solchen Analysen zu kategorisieren sind (6). Diese statistische Empfehlung wurde im Studiendesign der Studie MK-8228-001 mit dem Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz, einer präspezifizierten Analyseverfahren, umgesetzt. Im Dossier werden auch transparent die eingetretenen Ereignisse mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher:innen und fehlenden Werte dargestellt. In folgender Tabelle werden erneut die Ereignisse, aufgeschlüsselt nach den Patient:innen, welche in der Analyse einfließen, aufgezeigt. <table border="1" data-bbox="293 933 1171 1321"> <tr> <td data-bbox="293 933 586 1109">Studie: MK-8228-001 24 Wochen nach Transplantation</td><td data-bbox="586 933 880 1109">Letermovir N = 325</td><td data-bbox="880 933 1171 1109">Placebo N = 170</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 1109 586 1193">Patient:innen mit Ereignis</td><td data-bbox="586 1109 880 1193">122</td><td data-bbox="880 1109 1171 1193">103</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 1193 586 1321">Klinisch bedeutsame CMV- Infektion</td><td data-bbox="586 1193 880 1321">57 (46,7 %)</td><td data-bbox="880 1193 1171 1321">71 (68,9 %)</td></tr> </table>	Studie: MK-8228-001 24 Wochen nach Transplantation	Letermovir N = 325	Placebo N = 170	Patient:innen mit Ereignis	122	103	Klinisch bedeutsame CMV- Infektion	57 (46,7 %)	71 (68,9 %)	Es bestehen Unsicherheiten bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Auftreten einer CMV Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung/-Erkrankung und akute GvHD aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte.
Studie: MK-8228-001 24 Wochen nach Transplantation	Letermovir N = 325	Placebo N = 170									
Patient:innen mit Ereignis	122	103									
Klinisch bedeutsame CMV- Infektion	57 (46,7 %)	71 (68,9 %)									

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 1169 738"> <tr> <td data-bbox="293 528 586 612">Studienabbruch vor Woche 24</td><td data-bbox="586 528 880 612">56 (45,9 %)</td><td data-bbox="880 528 1169 612">27 (26,2 %)</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 612 586 738">Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24</td><td data-bbox="586 612 880 738">9 (7,3 %)</td><td data-bbox="880 612 1169 738">5 (4,9 %)</td></tr> </table> Vorgeschlagene Änderung: Die präspezifizierte Analyse basierend auf dem NC=F Ansatz ist eine valide Kategorisierung fehlender Daten bei Responderanalysen. Die Auswertungen zum primären Endpunkt Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 ist daher aussagesicher und sollte in die Zusatznutzenableitung einfließen.	Studienabbruch vor Woche 24	56 (45,9 %)	27 (26,2 %)	Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	9 (7,3 %)	5 (4,9 %)	Beim Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Er setzt sich aus den Endpunkten „CMV-Organerkrankung“ und „Einleiten einer präemptiven Therapie“ zusammen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu Woche 24 aufgrund des Vorteils in der Komponente „Einleiten einer präemptiven Therapie“. Für den kombinierten Endpunkt liegen keine Daten zu Woche 48 vor.
Studienabbruch vor Woche 24	56 (45,9 %)	27 (26,2 %)						
Fehlender Wert bei der Studienvsiste zu Woche 24	9 (7,3 %)	5 (4,9 %)						
Seite I.31 Zeilen 18-25	Anmerkung: „Prinzipiell wäre jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Auswertung jeglicher patientenrelevanter Infektionen notwendig, unabhängig davon, ob es sich nach der Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfarztes um opportunistische Infektionen handelt. Diese Auswertung sollte auch virale und parasitäre Infektionen umfassen, um die in der Studie aufgetretenen Infektionen vollumfänglich abzubilden. Zudem sollte eine Aufteilung der aufgetretenen Infektionen nach Schweregrad (UEs und SUEs) erfolgen. Es ist							

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zusätzlich anzumerken, dass aus den Angaben des pU im Dossier nicht ersichtlich ist, ob die Erhebung in der Studie systematisch erfolgte.“ MSD Position: Wie im Studienprotokoll beschrieben, erfolgte die Erhebung der Ereignisse im Rahmen der Health Outcome Assessment, welche, wie im Trial Flow Chart angegeben, ab Woche 1 bis Woche 48 stattfand. Zu den Ereignissen gehören unter anderem schwere bakterielle oder invasive Pilzinfektionen, die post-transplantierte lymphoproliferative Erkrankung Epstein-Barr (EBV PTLD), das Respiratory Syncytial Virus (RSV), die Pneumonie, die Parainfluenza-Pneumonie, die Adenovirus-Erkrankung und Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP), humanes Herpesvirus (HHV)-6-Enzephalitis und die Toxoplasmose. CMV-Infektionen und -Erkrankungen sind mit „direkten Auswirkungen“ – der klinischen Manifestation – sowie „indirekten Auswirkungen“ verbunden (7). Zu den indirekten Auswirkungen gehört ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen bei Patient:innen mit CMV-Infektion (8). Mit diesem Endpunkt wird somit das Ziel verfolgt, die Inzidenz anderer opportunistischer	Die Ereignisse CMV-Infektionen, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle/fungale Infektionen als Ereignisse, die das Versagen der Prophylaxe erfassen, wurden bei der Auswertung der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infektionen als CMV-Infektionen (z. B. systemische bakterielle und fungale Infektionen) zu bestimmen. Vorgeschlagene Änderung: Bei dem Endpunkt Bakterielle und / oder fungale Infektionen wurde jegliche patientenrelevante Infektion berücksichtigt. Der Endpunkt kann daher als patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	
Seite I.32 Zeilen 6-12	Anmerkung: „In die Auswertungen bis Woche 48 gehen in relevantem Umfang akute GvHD mit Schweregrad 1 ein (n = 73 im Interventionsarm [22,5 %] und n = 37 im Vergleichsarm [21,8 %]). Für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ist somit nicht sichergestellt, dass die in Modul 4 A vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts eine spürbare Symptomatik abbildet. Es ist zudem unklar, welche Ereignisse (UEs, SUEs, Erhebungen im Rahmen des Health Outcome Assessment) in den Endpunkt akute und / oder chronische GvHD eingehen.“ MSD Position: Wie im Studiendesign beschrieben, erfolgte die Erhebung der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease,	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	GvHD) im Rahmen der Health Outcome Assessment, welche, wie im Trial Flow Chart angegeben, ab Woche 1 bis Woche 48 stattfand. Die im Dossier dargestellten Auswertungen inkludieren die akute GvHD mit Schweregrad 1. Um die patientenrelevante Auswertung der spürbaren Symptomatik korrekt abzubilden, werden Auswertungen zu dem Endpunkt Akute (Schweregrad ≥ 2) und/oder chronische GvHD (Tabelle 11) nachgereicht. Auch die nachgereichte Auswertung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (Woche 48: RR [95 %-KI]: 0,94 [0,74; 1,19]; $p = 0,599$). Vorgeschlagene Änderung: Die nachgereichten Auswertungen zu dem Endpunkt liefern Aussagen zu einer spürbaren Symptomatik. Hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Ableitung des Zusatznutzen bleibt hiervon unbeeinträchtigt.	Für die Auswertung werden die Analysen zur akuten GvHD mit Schweregrad ≥ 2, welcher die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert, als patientenrelevant berücksichtigt, da eine GvHD mit Schweregrad 1 potenziell nur auf Veränderungen von Laborparametern beruht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Behandlungsgruppen.
Seite I.32 Zeilen 19-21	Anmerkung: „Die in Modul 4 A dargestellten Rücklaufquoten zur Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS stimmen nicht mit den Angaben in Anhang 4 G des aktuellen Dossiers sowie den Angaben im Studienbericht überein.“	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MSD Position: Im Studienbericht werden nur Patient:innen eingeschlossen, für welche Daten zum EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) Gesamtscore (ohne die Visuelle Analogskala (VAS)) zur Baseline <u>und</u> zu mindestens einer Folgevisite vorliegen. Im Anhang 4 G werden nur Patient:innen eingeschlossen, für welche Daten zum EQ-5D VAS zur Baseline und zu mindestens einer Folgevisite vorliegen. Auch im Dossier der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2018 wurden nur diese Patient:innen für die Auswertung der VAS berücksichtigt. Im vorliegenden Dossier werden bei der Auswertung über den Studienverlauf jede:r Patient:in berücksichtigt, bei dem:der eine Erhebung der VAS (zur Baseline <u>oder</u> Visite) stattgefunden hat. Die Anzahl der Patient:innen je Erhebung spezifisch für die EQ-5D VAS betragen 243 zu Baseline, 266 zu Woche 14, 206 zu Woche 24 und 185 zu Woche 48. Vorgeschlagene Änderung: Die in Modul 4 A dargestellte Auswertung über den Studienverlauf bilden alle Erhebungen der EQ-5D VAS wieder und stellen zusätzliche Informationen zu den Auswertungen über die Verbesserung um mindestens 15 Punkte (MID von 15 %) dar.	Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten, der mittels visueller Analogskala des EQ-5D-(EuroQoL 5 Dimensions)-3L-Fragebogens abgebildet wurde, ist patientenrelevant. In der Auswertung der stetigen Daten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.33 Zeilen 4-5	Anmerkung: „Die vom Scoring Manual abweichende Auswertung auf Basis von 12 Items der BMT-Subskala ist nicht sachgerecht.“ MSD Position: Im Dossier erfolgte die Berechnung des Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Gesamtscores sowie der Subskala Knochenmarktransplantation (Bone Marrow Transplant Subscale, BMTS) gemäß den Anforderungen des G-BA auf Basis von 12 Items (9). Auch das Scoring Manual sieht die BMT Items 7 und 9 (Version 4) als relevant (10). MSD legt folgend nun zusätzlich eine Auswertung über den Studienverlauf des FACT-BMT-Gesamtscore auf Basis von 10 Items bei der BMT-Subskala vor (Tabelle 22). Vorgeschlagene Änderung: Die nachgereichten Auswertungen zu dem Endpunkt liefern zusätzliche Aussagen zu einer spürbaren Symptomatik. Die Ableitung des Zusatznutzen bleibt hiervon unbeeinträchtigt.	Das Instrument FACT-BMT zur Erhebung der Lebensqualität setzt sich aus dem generischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der 12 Items umfassenden Skala „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS) zusammen. Der Gesamtscore ist ausreichend validiert und die Operationalisierung nachvollziehbar. In der Auswertung der stetigen Daten, die auf Basis von 10 Items der BTMS-Subskala durchgeführt wurden, ergeben sich weder für den Gesamtscore noch für die Subskalen (körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und die Stammzelltransplantations-spezifische Subskala) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Analysen

Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Akute (Schweregrad ≥ 2) und/oder chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studie MK-8228-001

Study: MK8228 P001 ^a Grade II III IV Acute and/or Chronic GVHD	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d
Through Week 14 Post- Transplant	325	71 (21.8)	170	42 (24.7)	0.88 [0.63; 1.22]	0.437
Through Week 24 Post- Transplant	325	98 (30.2)	170	57 (33.5)	0.91 [0.69; 1.19]	0.472
Through Week 48 Post- Transplant	325	117 (36.0)	170	66 (38.8)	0.94 [0.74; 1.19]	0.599

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Number of participants: Full Analysis Set Population
c: Peto-Odds Ratio instead of Risk Ratio if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by risk factor group (very high vs high) where the common Odds Ratio and common Risk Ratio across strata are calculated using the Peto method and the Mantel-Haenszel method, respectively.
d: Two-sided p-Value based on Wald test
CI: confidence interval; CMV: cytomegalovirus

Tabelle 2: Auswertung über den Studienverlauf des FACT-BMT-Gesamtscore auf Basis von 10 Items bei dem BMTS aus der Studie MK-8228-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Studie MK-8228-001

FACT-BMT Total Score (BMTS 10 Items)	Study: MK8228 P001 ^a	
	Letermovir N ^b =325	Placebo N ^b =170
Baseline		
N ^c	258	138
Mean (SD)	99.0 (20.3)	99.2 (18.3)
Median (Q1; Q3)	99.8 (85.7; 113.0)	99.3 (89.0; 111.0)
Min; Max	47.7; 144.0	45.0; 142.0
Week 14 Post-transplant		
N ^c	279	159
Mean (SD)	102.2 (20.7)	99.8 (21.9)
Median (Q1; Q3)	104.0 (88.0; 118.0)	99.8 (84.0; 114.7)
Min; Max	26.7; 142.0	41.0; 147.0
Week 24 Post-transplant		
N ^c	211	98
Mean (SD)	105.3 (22.3)	101.8 (23.9)
Median (Q1; Q3)	107.7 (85.0; 126.0)	105.0 (86.0; 118.0)
Min; Max	43.0; 147.0	34.0; 144.0
Week 48 Post-transplant		
N ^c	190	94
Mean (SD)	108.4 (22.2)	105.3 (24.2)
Median (Q1; Q3)	110.1 (93.2; 128.0)	106.0 (90.0; 123.5)
Min; Max	53.0; 147.0	20.7; 146.0

a: Database Lock Date: 28JAN2017
b: Number of participants: Full Analysis Set Population
c: Number of observations at each time point
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - Bone Marrow Transplantation (BMT); Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile;
SD: Standard Deviation

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Letermovir - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2018.
2. Russo D, Schmitt M, Pilorge S, Stelljes M, Kawakita T, Teal VL, et al. 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;11(2):e127-e35.
3. MSD. Fachinformation PREVYMIS. MSD Sharp & Dohme GmbH 2023.
4. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(1):33-42.
5. G-BA. Beratung Letermovir - finale Niederschrift 2023. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2023.
6. EMA. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials European Medicines Agency; 2010.
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1094-
8. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:305-9.
9. G-BA. Beratung Letermovir - finale Niederschrift 2017. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2017.
10. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(4):357-68.

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	02. April 2024
Stellungnahme zu	Letermovir (Prevvmis®)
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG</i> <i>Potsdamer Str. 125</i> <i>10783 Berlin</i> <i>Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD) und die Nutzenbewertung des IQWiG (1) zum laufenden Verfahren von Letemovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) zur Kenntnis genommen (2). Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel Maribavir (Livtencity®) zur Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben (3). Somit überlappen sich die therapeutischen Gebiete von Letemovir und Maribavir. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG (1) für den Wirkstoff Letermovir.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.29, 15ff.	IQWiG: <i>Für die Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV ist die Patientenrelevanz nicht gegeben. Der Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV erfolgte in der Studie basierend auf dem Nachweis einer CMV-Virämie (regelmäßige Bestimmung über den Studienverlauf unabhängig von einer Symptomatik) und dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten. Da der Nachweis einer CMV-Virämie nicht zwangsläufig eine spürbare Symptomatik für die Patientin bzw. den Patienten bedingt, ist der Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV in der vorliegenden Situation nicht unmittelbar patientenrelevant (1).</i> Anmerkung: Takeda stimmt mit der Einschätzung des IQWiG nicht überein und verweist diesbezüglich auf die Tragenden Gründe des vorangegangenen Verfahrens D-342 (4): „Das Einleiten einer präemptiven Therapie wird sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Studie durch eine klinisch relevante CMV-Virämie veranlasst. Diese Virämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet immer mit der Gefahr einer klinisch relevanten CMV-Infektion verbunden. Aufgrund dieser potenziell lebensbedrohlichen Situation für die	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

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten ist der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen zur Nutzenbewertung heranzuziehen.“ Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt „Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV“ ist für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	wird der Endpunkt neben der Erfassung der konkreten Organerkrankungen für die Nutzenbewertung herangezogen.
I.43, 1ff	<i>IQWiG:</i> <i>Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt (1).</i> Anmerkung: Takeda weist darauf hin, dass die Relevanz der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht im vergangenen Verfahren D-342	Bei den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen UEs zeigen sich zu Woche 16 keine statistisch

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch den G-BA bereits diskutiert wurde (4). Dieser schätzte ein: „Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht wird jedoch abgesehen, da im Anwendungsgebiet keine medizinisch-biologische Rationale für geschlechtsspezifische Effekte bekannt ist.“ Es fehlt somit eine medizinisch-wissenschaftliche Rationale für das Vorliegen einer klinischen relevanten Effektmodifikation. Der betroffene Endpunkt muss deshalb in der gesamten Studienpopulation betrachtet und bewertet werden. Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt SUEs wird auf Grundlage der gesamten Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.	signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Personen mit schweren unerwünschten Ereignissen und einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV Infektionen, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle/fungale Infektionen als Ereignisse, die das Versagen der Prophylaxe erfassen) war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Es erfolgt keine separate Bewertung nach Geschlecht.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
2. GmbH MSD. Fachinformation PREVYMIS®. 2023.
3. GmbH T. Fachinformation LITENCITY® 2023.
4. G-BA. Tragende Gründe - Letermovir D-342. 2018.

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

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Letermovir (Prevymis)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 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. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Letermovir (Prevymis) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Letermovir ist unter anderem zugelassen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Gesamtschau weist das IQWiG insb. Vorteile beim Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung/CMV-Erkrankung, bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Frauen aus. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden 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 Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV findet sich in den Tragenden Gründen zum Beschluss.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Uniklinik Köln, Innere Medizin I, AG Kohorten in der Infektionsforschung

Datum	05. April 2024
Stellungnahme zu	Letermovir/Prevymis
Stellungnahme von	<i>Uniklinik Köln, Innere Medizin I, AG Kohorten in der Infektionsforschung</i> Namen der korrespondierenden Autoren der CELESTIAL-Studie: Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild Dr. med. Sina Hopff Dr. rer. medic. Sebastian Wingen-Heimann

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vehreschild, Hopff, Wingen-Heimann (Uniklinik Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die IQWiG Dossierbewertung bemängelt grundsätzlich zwei Aspekte hinsichtlich der Vergleichbarkeit der zwei CELESTIAL-Studiengruppen: 1. Eine fehlende Randomisierung und die dadurch nicht vorhandene Strukturgleichheit der zwei Studiengruppen, insbesondere auch im Hinblick auf potentielle Confounder (siehe u.a. Seite 14-15 der Dossierbewertung). 2. Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der zwei Studiengruppen aufgrund des unterschiedlichen Beobachtungszeitraums (siehe u.a. Seite 14-15 der Dossierbewertung). Wir bitten um Berücksichtigung der Argumentation hinsichtlich der o.g. Punkte in unserem separaten Schreiben vom 05.04.2024, welches ebenfalls fristgerecht per Email eingereicht wurde. Der Dateiname lautet: Stellungnahme_Letermovir_SH_JV_SWH_2024-04-05. Die spezifische Argumentation finden Sie in der unten stehenden Tabelle.	Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der retrospektiven Beobachtungsstudie CELESTIAL vor. Diese Daten werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns ein Ausschluss von relevanten Störgrößen nicht gewährleistet werden konnte.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vehreschild, Hopff, Wingen-Heimann (Uniklinik Köln)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erläuterung zu Punkt 1: Die Kritik hinsichtlich potentieller Confounder ist auf Basis der Daten aus dem von uns erstellten Abschlussbericht grundsätzlich nachvollziehbar. Für den Abschlussbericht haben wir eine univariate logistische Regressionsanalyse mit unabhängigen Variablen (insbesondere baseline Patientencharakteristika) hinsichtlich eines präventiven Einflusses auf eine CMV-Virämie oder CMV Erkrankung (sog. „clinical significant cytomegalovirus infection“ (csCMVi)) durchgeführt (Tabelle 4). Eine Kaplan-Meier-Analyse zum Gesamtüberleben beider Studiengruppen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Tag 336 nach aSZT) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Fallgruppe (Abbildung 1). Eine ergänzende statistische Analyse hinsichtlich potentieller Confounder wurde für die Publikation der CELESTIAL-Studie durchgeführt. Die Publikation befindet sich aktuell im Review Prozess bei einem international führenden infektiologischen/hämato-onkologischen Journal, sodass in dieser Stellungnahme nur auf zentrale Ergebnisse hinsichtlich der o.g. Kritikpunkte eingegangen werden kann. Auf Basis von multivariaten logistischen Regressionsanalysen und multivariaten Cox-	Die Anmerkungen zur statistische Analyse werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Vehreschild, Hopff, Wingen-Heimann (Uniklinik Köln)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Regressionsanalysen kann dargelegt werden, dass die Gabe von Letermovir als einzige unabhängige Variable einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der folgenden Endpunkte hat: (i) Gesamtüberleben bis Tag 336 nach aSZT, (ii) Auftreten einer csCMVi bis Tag 336 nach aSZT, (iii) csCMVi-freie Überleben bis Tag 336 nach aSZT. Als weitere unabhängige Variablen wurden die folgenden Variablen in den Modellanalysen berücksichtigt: Geschlecht, Alter >50 Jahre, akute Leukämie als Grunderkrankung, Auftreten einer GvHD $\geq$ Grad 2, CMV-Status des Spenders, nicht-verwandter Spender mit $\geq$ 1 HLA-Nichtübereinstimmung, Behandlung mit einer myeloblastischen Chemotherapie und das Vorhandensein einer Neutropenie (definiert als <500 neutrophile Zellen / μL) am Tag der aSZT. Wir sind der Meinung, dass die CELESTIAL-Studie alle evidenzbasierten CMV-Risikofaktoren berücksichtigt, wobei wir uns u.a. an der Zulassungsstudie von Marty et al. (Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation, N Engl J Med, 2017) orientiert haben. Eine Gewichtung nach Propensity-Score in einem Vorher/Nachher-Modell kann bei Änderung der Population über die Zeit zu einer Verzerrung durch eine kategorische Bewertung von Daten aus einer Episode führen (wenn der Propensity-Score auf die Gruppenzuordnung gebildet wird) und halten wir hier nicht für das bevorzugte Werkzeug. Insgesamt sind die beiden	Die Anmerkungen zur Studie CELESTIAL werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Vehreschild, Hopff, Wingen-Heimann (Uniklinik Köln)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient:innengruppen hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika ausgewogen. Wie in Tabelle 1 des Abschlussberichtes dargestellt, liegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, Größe, Primärerkrankung, Komorbiditäten, Art der aSZT, CMV-Status des Spenders, sowie Art der Konditionierung vor. Ein Einfluss potentieller Confounder wurde systematisch untersucht.	
	Erläuterung zu Punkt 2: Der Beobachtungszeitraum der Fall- und Kontrollgruppe wird falsch interpretiert. Die Autor:innen der Dossierbewertung leiten anhand des Abschlussberichts einen Beobachtungszeitraum der Fallgruppe vom 17.08.21 - 20.09.23 ab. Diese zeitliche Angabe bezieht sich jedoch auf die vollständige Dokumentation der Patient:innendaten in einen eCRF und nicht auf den Beobachtungszeitraum der Patient:innen. Gerne möchten wir an dieser Stelle klarstellen, dass der Beobachtungszeitraum für die Fallgruppe zwischen 01.01.18 - 31.12.20 lag. Gleichzeitig bitten wir um Entschuldigung, dass diese relevante Information nicht eindeutig aus dem Abschlussbericht erkennbar war. Somit bleibt festzuhalten, dass es keine zeitliche „Lücke“ zwischen den Beobachtungszeiträumen der zwei Gruppen gibt. Insgesamt	Die Anmerkungen zur Studie CELESTIAL werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Vehreschild, Hopff, Wingen-Heimann (Uniklinik Köln)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	betrachtet die CELESTIAL-Studie einen Zeitraum von fünf Jahren (Kontrollgruppe: 01.01.16 - 31.12.17, Fallgruppe: 01.01.18 - 31.12.20) und wir sind der Meinung, dass dieser Beobachtungszeitraum, für diese Art der Kohorte und dem gewählten Studiendesign, durchaus kurz ist. Es ist also davon auszugehen, dass allgemeine medizinische Weiterentwicklungen über die Zeit wenn überhaupt nur einen geringen Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten. Wir bitten daher die Beurteilung in der Dossierbewertung, dass sich „der Versorgungskontext potentiell zwischen den Studienarmen unterscheidet“ neu zu bewerten.	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. April 2024
Stellungnahme zu	Letermovir
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie</i> <i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
1. Zusammenfassung Diese erneute Nutzenbewertung von Letermovir bei der allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle von 30 Mio € durchgeführt. Letermovir ist zugelassen zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und –Erkrankung bei erwachsenen, CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten (Pat.) im Rahmen einer allo SZT. Im ersten Verfahren wurde ein nicht quantifizierbarer Nutzen festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subgruppen / Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>keine</td><td>Letermovir</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: CMV-Infektionen erhöhen die Morbidität und Mortalität bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Früherer Standard war eine präemptive Therapie auf der Basis eines PCR-basierten Monitorings. Die präemptive Therapie (im Regelfall Valganciclovir, Ganciclovir oder		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Letermovir	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subgruppen / Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
keine	Letermovir	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Foscarnet) ist in den ersten 3 Monaten häufig mit erheblichen Toxizitäten (z.B. Panzytopenie und /oder Nierenfunktionsverschlechterung) assoziiert, welche eine stationäre Behandlung nach Transplantation verlängern oder eine stationäre Wiederaufnahme erforderlich machen können. Aktueller Standard ist die prophylaktische Gabe von Letemovir bei CMV-seropositiven Pat. • Dadurch hat diese erneute Nutzenbewertung entsprechend der gesetzlichen Vorgaben eine gewisse historische Bedeutung. Wir ergänzen die Bewertung durch aktuelle Daten zur Dauer der prophylaktischen Gabe von Letemovir. • Grundlage der frühen und der erneuten Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MK-8228-001 zum Vergleich von Letemovir vs Placebo über 100 Tage bei CMV-seropositiven Pat. nach allo SZT. 490 Pat. wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert. • Letemovir führte zu einer signifikanten Senkung der Rate an CMV-Infektionen (37,5 vs 60,6%) und war mit einer Senkung der Mortalität nach 24 Wochen assoziiert. • In einer aktuell publizierten Studie mit Extension der Prophylaxe um weitere 100 Tage wurde die Rate von CMV-Infektion weiter gesenkt (3 vs 19%). • Letemovir ist gut verträglich. In der Zulassungsstudie zeigten sich hinsichtlich der Nebenwirkungen im Vergleich zum Placebo keine signifikanten Unterschiede. • Der IQWiG-Bericht erkennt den Nutzen durch Senkung der Infektionsrate und rechnet ihn gegenüber möglichen Nebenwirkungen auf. Diese überlappen mit Symptomen der CMV-Infektion und werden in der Auswertung nicht differenziert betrachtet. Letemovir ist inzwischen fester Bestandteil einer Risiko-adaptierten CMV-Prophylaxe. Die Daten zur Wirksamkeit von Letemovir werden durch zwischenzeitlich publizierte Ergebnisse von Kohortenstudien, eine Metaanalyse und eine aktuell publizierte, weiterführende randomisierte Studie bestätigt.	
2. Einleitung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 [1]. Seropositive Pat. haben ein Risiko von 42–69% für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung. Das Risiko einer CMV-Erkrankung ist am höchsten während der Phase der aktiven Immunsuppression in den ersten Monaten nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterokolitis, Retinitis, Enzephalitis oder Myelosuppression. In einer Analyse des <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)</i> bei 9.469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [2].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Früherer Standard war eine präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels eines PCR-basierten Monitorings detektiert und ggf. frühzeitig behandelt wurden [3, 4]. Die frühzeitige Therapie erfolgte mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet [5]. Allerdings ist die Gabe von (Val-)Ganciclovir mit einer klinisch relevanten und Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet, die Gabe von Foscarnet mit Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen. Das hat sich Anfang 2018 durch die Zulassung von Letermovir geändert [6, 7, 8]. Letermovir, prophylaktisch bis Tag 100 nach allogener HSZT gegeben, führte etwa zu einer Drittelung der Rate an CMV-Reaktivierungen bei seropositiven Pat. und damit zu einer Reduktion der Pat. um etwa 50%, welche eine präemptive Therapie benötigten. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein positiver Effekt für Letermovir sowohl bei Pat. mit hohem als auch bei Pat. mit niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung [9]. Letermovir wird bei allen seropositiven Pat. unter allogener Stammzelltransplantation prophylaktisch gegeben. Bei einer sehr seltenen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Letermovir bleibt das engmaschige Monitoring mittels PCR zur Detektion einer CMV-Virämie (präemptiver Ansatz). Im Falle einer behandlungspflichtigen CMV-Reaktivierung wird abhängig vom Nebenwirkungsprofil eine präemptive Therapie	In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für erwachsene, CMV seropositive Empfängerinnen bzw. Empfänger 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 Patientin / des Patienten, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet eingeleitet. In der frühen Phase nach Transplantation (i. d. R. bis Monat 3) erfolgt bei noch instabiler Hämatopoese in Abhängigkeit von der Nierenfunktion tendenziell und mit Elektroytstörungen einhergehend die intravenöse Applikation von Ganciclovir (eher myelotoxisch) oder Foscarnet (eher nephrotoxisch), welche im Regelfall stationär erfolgen muss. Bei späteren CMV-Reaktivierungen, z. B. nach dem Absetzen von Letermovir, wird bei stabiler Hämatopoese regelhaft eine antivirale Therapie mit dem oral verfügbaren Valganciclovir initiiert, um eine stationäre Wiederaufnahme zu vermeiden. Daten der Zulassungsstudie zu Letermovir sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Letermovir zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung <table> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>CMV Infektion²</th><th>ÜLZ 24³ (HR⁴)</th><th>ÜLZ 48⁴ (HR⁴)</th></tr> <tr> <td>MK-8228-001 [7]</td><td>CMV seropositiv; keine CMV DNS nachweisbar</td><td>Placebo</td><td>Letermovir über 100 Tage</td><td>495 (2:1)</td><td>60,6 vs 37,5⁶ p < 0,001</td><td>n.e. vs n.e.⁸ 0,57⁷ p = 0,035</td><td>n.e. vs n.e.⁸ 0,73⁷ p = 0,124</td></tr> <tr> <td>MK-8228-040 [10]</td><td>CMV seropositiv; nach Letermovir über 100 Tage</td><td>Placebo</td><td>Letermovir über weitere 100 Tage</td><td>220 (2:1)</td><td>19 vs 3⁶ p = 0,0005</td><td></td><td></td></tr> </table> ¹ N - Anzahl Patienten; ² CMV Infektion – klinisch relevante Infektion, Woche 24 nach allo SZT, Rate in %; ³ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Woche 24 nach allo SZT; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Woche 48 nach allo SZT; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;					Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CMV Infektion ²	ÜLZ 24 ³ (HR ⁴)	ÜLZ 48 ⁴ (HR ⁴)	MK-8228-001 [7]	CMV seropositiv; keine CMV DNS nachweisbar	Placebo	Letermovir über 100 Tage	495 (2:1)	60,6 vs 37,5 ⁶ p < 0,001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,57 ⁷ p = 0,035	n.e. vs n.e. ⁸ 0,73 ⁷ p = 0,124	MK-8228-040 [10]	CMV seropositiv; nach Letermovir über 100 Tage	Placebo	Letermovir über weitere 100 Tage	220 (2:1)	19 vs 3 ⁶ p = 0,0005			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.		
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CMV Infektion ²	ÜLZ 24 ³ (HR ⁴)	ÜLZ 48 ⁴ (HR ⁴)																								
MK-8228-001 [7]	CMV seropositiv; keine CMV DNS nachweisbar	Placebo	Letermovir über 100 Tage	495 (2:1)	60,6 vs 37,5 ⁶ p < 0,001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,57 ⁷ p = 0,035	n.e. vs n.e. ⁸ 0,73 ⁷ p = 0,124																								
MK-8228-040 [10]	CMV seropositiv; nach Letermovir über 100 Tage	Placebo	Letermovir über weitere 100 Tage	220 (2:1)	19 vs 3 ⁶ p = 0,0005																										

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Letemovir wird oral oder intravenös appliziert. Standarddosis sind 480 mg. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A wird die Dosis auf 240 mg reduziert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Letermovir 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Studienplanung war Placebo, da es damals keine anerkannte Therapie zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung gab.	In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz wird für erwachsene, CMV seropositive Empfängerinnen bzw. Empfänger 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 Patientin / des Patienten, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.
	4. 2. Studien Grundlage der früheren und der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MK-8228-001. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. In die Auswertung wurden 490 Pat. aufgenommen, bei denen Zeitpunkt des Studienbeginns keine CMV-DNS im peripheren Blut nachweisbar war. Pat. wurden im Verhältnis 2:1 für Letermovir versus Placebo randomisiert. In der internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Nachfolgestudie MK-8228-040 wurde der Effekt einer Verlängerung der Therapie um weitere 100 Tage untersucht.	Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Studie MK-8228-001 vor.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch hier erfolgte die Randomisierung 2:1 zugunsten des Letermovir-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden im einem Peer-Review-Journal publiziert [10].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtmortalität war einer der explorativen Endpunkte von MK-8228-001. 24 Wochen nach der Transplantation fand sich ein signifikanter Unterschied bei den Todesfällen zugunsten von Letermovir (9,8 vs 15,9%; HR 0,57; p = 0,035). 48 Wochen nach der Transplantation bestand weiterhin ein Unterschied zwischen den Studienarmen (18,8 vs 23,5%; HR 0,73; p = 0,124).	Die ersten 6 Monate nach der Transplantation sind insbesondere hinsichtlich einer möglichen CMV-Reaktivierung und der möglichen Komplikationen einer Infektion bedeutsam. Für diesen Zeitraum zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir in der Ereigniszeitanalyse (Effektschätzung mittels Hazard Ratio) nach 24 Wochen, jedoch bestätigt sich dieser Vorteil nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Wochen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. CMV Infektion Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Auftreten einer klinisch relevanten CMV-Infektion, definiert entweder als Auftreten einer CMV-Erkrankung oder einer CMV-Virämie, die zur Einleitung einer präemptiven, antiviralen Therapie führte.	Beim Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Er setzt sich aus den Endpunkten „CMV-Organerkrankung“ und

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum primären Endpunkt, 24 Wochen nach der allogenen Stammzelltransplantation, war der primäre Endpunkt bei 37,5% der Patienten im Letermovir- und bei 60,6% der Patienten im Placebo-Arm erreicht. In der Extensionsstudie MK-8228-040 wurde bei 4 von 144 (3%) Pat. im Letermovir-Arm und bei 14 von 74 (19%) Pat. im Placebo-Arm eine klinisch relevante CMV-Infektion diagnostiziert [10].	„Einleiten einer präemptiven Therapie“ zusammen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu Woche 24 aufgrund des Vorteils in der Komponente „Einleiten einer präemptiven Therapie“.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Symptomatik und Lebensqualität wurden in MK-8228-001 mittels der Fragebögen FACT-G und FACT-BMT erfasst. Hier zeigten sich leichte, aber nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels FACT-BMT-Fragebogen) ergaben sich keine Vor- oder Nachteile von Letermovir.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aller in MK-8228-001 eingeschlossenen Pat. findet sich in Abbildung 1. <i>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse in der Zulassungsstudie</i>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																												
	<table><tr><th colspan="4">Table 3. Adverse Events (Safety Population).*</th></tr><tr><th>Event</th><th>Letermovir Group (N = 373) <i>number of patients with event (percent)</i></th><th>Placebo Group (N = 192) <i>number of patients with event (percent)</i></th><th>Difference (95% CI) <i>percentage points</i></th></tr><tr><td>Any adverse event</td><td>365 (97.9)</td><td>192 (100)</td><td>-2.1 (-4.2 to -0.2)</td></tr><tr><td>GVHD</td><td>146 (39.1)</td><td>74 (38.5)</td><td>0.6 (-8.0 to 8.9)</td></tr><tr><td>Diarrhea</td><td>97 (26.0)</td><td>47 (24.5)</td><td>1.5 (-6.3 to 8.8)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>99 (26.5)</td><td>45 (23.4)</td><td>3.1 (-4.6 to 10.3)</td></tr><tr><td>Fever</td><td>77 (20.6)</td><td>43 (22.4)</td><td>-1.8 (-9.2 to 5.2)</td></tr><tr><td>Rash</td><td>76 (20.4)</td><td>41 (21.4)</td><td>-1.0 (-8.4 to 5.9)</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>69 (18.5)</td><td>26 (13.5)</td><td>5.0 (-1.7 to 11.0)</td></tr><tr><td>Cough</td><td>53 (14.2)</td><td>20 (10.4)</td><td>3.8 (-2.2 to 9.2)</td></tr><tr><td>Peripheral edema</td><td>54 (14.5)</td><td>18 (9.4)</td><td>5.1 (-0.8 to 10.4)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>50 (13.4)</td><td>21 (10.9)</td><td>2.5 (-3.6 to 7.8)</td></tr><tr><td>Mucosal inflammation</td><td>46 (12.3)</td><td>24 (12.5)</td><td>-0.2 (-6.4 to 5.3)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>52 (13.9)</td><td>18 (9.4)</td><td>4.6 (-1.3 to 9.8)</td></tr><tr><td>Abdominal pain</td><td>44 (11.8)</td><td>18 (9.4)</td><td>2.4 (-3.3 to 7.5)</td></tr><tr><td>Acute kidney injury</td><td>36 (9.7)</td><td>25 (13.0)</td><td>-3.4 (-9.5 to 1.9)</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td><td>38 (10.2)</td><td>22 (11.5)</td><td>-1.3 (-7.2 to 3.9)</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>31 (8.3)</td><td>21 (10.9)</td><td>-2.6 (-8.4 to 2.3)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>27 (7.2)</td><td>20 (10.4)</td><td>-3.2 (-8.8 to 1.5)</td></tr></table> * Shown here are adverse events of any severity that were reported in at least 10% of the patients through week 16 after transplant. Differences were based on the method of Miettinen and Nurminen.²⁷ P values were calculated by a two-sided Fisher's exact test.	Table 3. Adverse Events (Safety Population).*				Event	Letermovir Group (N = 373) <i>number of patients with event (percent)</i>	Placebo Group (N = 192) <i>number of patients with event (percent)</i>	Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	
Table 3. Adverse Events (Safety Population).*																																																																														
Event	Letermovir Group (N = 373) <i>number of patients with event (percent)</i>	Placebo Group (N = 192) <i>number of patients with event (percent)</i>	Difference (95% CI) <i>percentage points</i>																																																																											
Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)																																																																											
GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)																																																																											
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)																																																																											
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)																																																																											
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)																																																																											
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)																																																																											
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)																																																																											
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)																																																																											
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)																																																																											
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)																																																																											
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)																																																																											
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)																																																																											
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)																																																																											
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)																																																																											
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)																																																																											
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)																																																																											
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)																																																																											

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es gab keine Nebenwirkungen, die häufiger im Letermovir- als im Placebo-Arm auftraten, auch die Rate von Studienabbrüche aufgrund von therapiebedinguten, unerwünschten Ereignissen war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.	Bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine Vor- oder Nachteile von Letermovir.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es entsteht allerdings der Eindruck, dass Symptome der Grundkrankheit und/oder einer CMV-Infektion fachlich nicht sorgfältig von unerwünschten Ereignissen getrennt wurden. Das macht die ohnehin methodisch und inhaltlich schwierige Abwägung zwischen dem Gewinn von Letermovir durch Verhinderung von CMV-Infektionen und möglichen Schäden fragwürdig. Eine Beurteilung eines möglichen Schadens einer präemptiven Therapie mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet, der insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation klinisch höchst relevant sein kann, findet sich in der Bewertung nicht. Ebenso wird die häufigere Verlängerung eines stationären Aufenthaltes oder erneute stationäre Aufnahmen im Rahmen der Behandlung der CMV-Infektion (mit i.v. Ganciclovir bzw. i.v.Foscarnet) und deren Komplikationen nicht adressiert.	Der Anteil an Personen mit schweren unerwünschten Ereignissen und einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV Infektionen, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle/fungale Infektionen als Ereignisse, die das Versagen der Prophylaxe erfassen) war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Unbenommen einer abschließenden Beurteilung der Relevanz von unerwünschten Ereignissen für die Nutzenbewertung, die unter einer ggf. nachfolgenden präemptiven Therapie auftreten, werden der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen bis zu Woche 16 nach Transplantation zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Letemovir wird entsprechend der Zulassung in dieser Indikation regelhaft als Monotherapie eingesetzt.	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens CMV-Infektionen waren über längere Zeit der Alptraum der Stammzelltransplanteure mit erheblichen Konsequenzen für die betroffenen Patienten. CMV-Reaktivierungen und -Erkrankungen führten sowohl zu schwerer Morbidität als auch hoher Mortalität, und waren damit wesentlich für die nicht-rezidiv-bedingte Sterblichkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit-verantwortlich. Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst gemäß den aktuellen Empfehlungen und Leitlinien: - adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus - prophylaktische Gabe von Letemovir bei CMV-seropositiven Pat. - prospektives, mindestens wöchentliches Monitoring mittels CMV-PCR; bei klinisch relevanter Virämie präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika wie (Val)-Ganciclovir oder Foscarnet.	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Letemovir hat dieses Virustatikum zum festen Bestandteil des klinischen Managements gemacht. Die aktuell publizierten Daten zur Extension der Therapie auf 200 Tage bestätigen die hohe Wirksamkeit. Allein die praktische Erfahrung zeigt, dass sich das post-Transplantationsmanagement in den ersten Monaten nach Transplantation von CMV-seropositiven Patienten unter Letemovirprophylaxe deutlich vereinfacht hat. Die weniger häufig notwendigen ambulanten Kontrollen/Therapien oder stationären Wiederaufnahmen wurden zwar bisher nicht systematisch untersucht, entsprechen aber ohne Frage der aktuellen klinischen Behandlungsrealität.	In der Gesamtschau der vorliegenden Daten wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letemovir gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Literaturverzeichnis

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](#)
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](#)
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. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M: How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 135(19):1619-1629, 2020. DOI: [10.1182/blood.2019000956](#)
6. 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](#)
7. 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](#)
8. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML et al.: [Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data.](#) Ann Hematol. 100:2087-2093, 2021. DOI: [10.1007/s00277-020-04362-2](#)
9. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K et al.: Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. Bone Marrow Transplant 56:853-862, 2021. DOI: [10.1038/s41409-020-01082-z](#)
10. Vyas A, Raval AD, Kamat S et al.: Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Open Forum Infect Dis 10:ofac687, 2022. DOI: [10.1093/ofid/ofac687](#)
11. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Transplant 20:1703-1711, 2020. DOI: [10.1111/ajt.15764](#)
12. Russo D, Schmitt M, Pilorge S et al.: 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 11:E127-E135, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00344-7](#)

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. April 2024
von 16:15 Uhr bis 17:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Frénoy (für beide Verfahren)

Frau Walz (für beide Verfahren)

Frau Dr. Brüning (für beide Verfahren)

Herr Seddiqzai (für D-999, Nierentransplantation)

Herr Dr. Ziegler (für 1003, Stammzelltransplantation)

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Dr. Teschner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin**:

Herr Prof. Dr. Budde

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Köln**:

Herr Prof. Dr. Vehreschild

Frau Dr. Hopff

Herr Dr. Wingen-Heimann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Stelljes

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Infektiologie, Essen**:

Herr Prof. Dr. Witzke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH**:

Frau Biebornick

Frau Steuber

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 16:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Jetzt haben wir zwei Dossiers, zum einen D-999 und D-1003. Es geht um den Wirkstoff Letermovir, zum einen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung nach allogener Stammzelltransplantation – hier geht es um eine Neubewertung nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze. Das andere ist ein neues Anwendungsgebiet.

Wir haben zwei Dossierbewertungen des IQWiG, die Basis des Stellungnahmeverfahrens sind. Das sind zum einen die vom 7. März 2024 und die vom 11. März 2024. Wir haben zum Dossier 999 Anmerkungen zum einen des pharmazeutischen Unternehmers MSD Sharp & Dohme, von Takeda Pharma, von Herrn Professor Dr. Budde von der Charité und von Herrn Professor Dr. Witzke vom Universitätsklinikum in Essen sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Zum Dossier 1003 haben wir Stellungnahmen von MSD Sharp & Dohme, Takeda Pharma, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Dr. Vehreschild, Frau Dr. Hopff und Herrn Dr. Wingen-Heimann sowie vom 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 Frénoy, Frau Walz, Frau Dr. Brüning, Herr Seddiqzai und Herr Dr. Ziegler, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Dr. Teschner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Charité Berlin Herr Professor Dr. Budde – er fehlt –, für die Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Vehreschild – er fehlt –, Frau Dr. Hopff und Herr Dr. Wingen-Heimann, für die DAG-HSZT Herr Professor Dr. Stelljes, für die Klinik für Infektiologie in Essen Herr Professor Dr. Witzke – er fehlt –, für Takeda Frau Biebernick und Frau Steuber – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich erteile zunächst dem pU das Wort. Vielleicht kann man für beide Bereiche gemeinsam einführen, danach behandeln wir D-999 und D-1003 nacheinander. – Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir unsere Sicht der Dinge darstellen dürfen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Nadine Walz, verantwortlich für Antiinfektiva im Bereich Market Access, Dr. Lukas Ziegler und Suleyman Seddiqzai vom Bereich HTA, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich waren, und Dr. Janina Brüning vom Bereich Antiinfektiva Medizin. Mein Name ist Edith Frénoy, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Professor Hecken sagte, tauschen wir uns heute zu zwei Anwendungsgebieten von Letermovir aus, zum einen Letermovir als CMV-Prophylaxe nach einer Nierentransplantation für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion und zum anderen Letermovir als erste und einzige CMV-Prophylaxe für Patientinnen und Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

Das Zytomegalievirus, kurz CMV, gehört zu den humanen Herpesviren. Nach der Primärinfektion verbleibt es im Körper, was bei ungefähr der Hälfte der Population in

Deutschland der Fall ist. Für die meisten Menschen ist eine CMV-Infektion harmlos. Für Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats oder eines Stammzelltransplantats kann eine CMV-Infektion jedoch gravierende Folgen haben. Der medizinische Bedarf für eine gut wirksame und verträgliche CMV-Prophylaxe ist somit in beiden Anwendungsgebieten hoch.

Ich möchte zuerst die Lage für Patientinnen und Patienten schildern, die eine neue Niere erhalten. Diese warten zum Teil bis zu zehn Jahre auf eine neue Niere. In Deutschland erhalten ungefähr 300 Patientinnen und Patienten pro Jahr eine CMV-positive Niere, aber sie sind selbst CMV-negativ. Diese Patientinnen und Patienten haben ein fünffach erhöhtes Risiko für eine CMV-Erkrankung. Hier ist es besonders notwendig, einer CMV-Infektion vorzubeugen, da diese zu schweren Komplikationen wie Abstoßung und Transplantatverlust führen kann.

Heute erhalten Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe mit Valganciclovir oder Ganciclovir. Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen ist hier das Auftreten von Leukopenie und Neutropenie. Das ist mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Dosisreduktion der Prophylaxe, der begleitenden Immunsuppression und anderer Medikamente assoziiert. Dies kann zum Versagen der Prophylaxe, zur Entwicklung einer Resistenz oder zur Abstoßung führen, im schlimmsten Fall sogar zum Transplantatverlust.

In der Studie P002 zeigte sich unter Letemovir eine statistisch signifikante Vermeidung von Leukopenie und Neutropenie im Vergleich zu Valganciclovir bei gleicher Effektivität. Letemovir bietet somit eine wirksame Prophylaxe mit einem bevorzugten Sicherheitsprofil. Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Letemovir gegenüber Valganciclovir.

Ich möchte jetzt die Lage für Patientinnen und Patienten schildern, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Als Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation wird das Immunsystem fast gänzlich zerstört. Patientinnen und Patienten sind in dieser Phase bis zum Anwachsen des Transplantats einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt. Wenn es zu einer CMV-Reaktivierung kommt, kann dies zu schweren Komplikationen und sogar zum Tod führen. Vor der Einführung von Letemovir im Jahr 2018 wurden Patientinnen und Patienten im Rahmen einer präemptiven Therapie behandelt, die jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist. Dies gefährdete den Erfolg der Stammzelltransplantation.

In Deutschland profitieren seit 2018 nun circa 1.500 Patientinnen und Patienten pro Jahr erstmals von einer wirksamen und sicheren CMV-Prophylaxe mit Letemovir. Dieser Paradigmenwechsel spiegelt sich in nationalen und internationalen Leitlinien wider. Bei der Einführung von Letemovir 2018 hat MSD bereits Daten aus der zulassungsbegründenden Studie P001 vorgelegt. Diese zeigen, dass eine Prophylaxe mit Letemovir das Risiko einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion erheblich senkt, außerdem, dass das Sterberisiko im Letemovir-Arm im Vergleich zu Placebo deutlich verringert ist.

Die Ergebnisse der Studie P001 und die Erfahrungen der letzten sechs Jahre werden durch die Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL gestützt. Diese retrospektive Beobachtungsstudie, in der Letemovir im deutschen Versorgungskontext evaluiert wird, zeigt eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos und bestätigt das sehr gute Sicherheitsprofil von Letemovir. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letemovir gegenüber Placebo. – Vielen Dank, wir freuen uns jetzt auf die Diskussion zu den zwei Anwendungsgebieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Frénoy. Ich habe zwei Fragen. Die erste zielt auf das Dossier 999, also auf die Niere, ab. Wie schätzen die Kliniker die zusätzliche Gabe von Aciclovir im Interventionsarm ein? Hier hat das IQWiG gewisse Fragen aufgeworfen, die wir versuchen müssen, heute zu klären.

Beim Dossier 1003 war ein Problem, wie es mit der gemäß Zulassung möglichen Verlängerung der Prophylaxe mit Letemovir über 100 Tage hinaus aussieht. Das ist hier in der Studie nicht durchgeführt worden und deshalb die wichtige Frage: Ist das in der klinischen Praxis eine relevante Option, oder ist das zulassungsgemäß möglich, aber es wird regelhaft nicht gemacht?

Der zweite Fragenkomplex zum Dossier 1003: Wie ist die Aussagekraft in der Kategorie Mortalität jeweils zu den Auswertungszeitpunkten zu Woche 24 und 48 zu bewerten? Ich sehe, als erstes hat sich Herr Professor Stelljes gemeldet. Herr Stelljes, dann bekommen Sie als erstes das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Vielen Dank. Ich nehme zu der Frage Verlängerung über 100 Tage hinaus kurz Stellung: Das ist sicherlich nicht unbedingt bei allen CMV-seropositiven Patienten notwendig, aber wir haben nicht unwesentlich wenig Patienten, die über 100 Tage hinaus oder länger noch eine relevante transplantationspezifische Komplikation, die überschießende Immunreaktion Transplantat gegen Graft-versus-Host-Erkrankung haben, die eine entsprechende immunsuppressive-Therapie erforderlich machen. Diese Patienten haben zusätzlich einige andere Komplikationen, möglicherweise auch eine Transplantatinsuffizienz, bedingt durch die GvHD. Das heißt, sie sind im hohen Risiko für Komplikationen hinsichtlich einer möglichen präemptiven Therapie durch die klassischen Virostatika. Die haben ohne Frage einen deutlichen Benefit von der Verlängerung der CMV-Prophylaxe mit Letemovir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Teschner hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Ich bin kein Nierentransplanteur, aber zur Frage des Aciclovir: Das Letemovir ist tatsächlich CMV-spezifisch. Das heißt, um letztendlich non-CMV-Herpesvirus-Reaktivierung zu verhindern, müssen wir das Aciclovir dazugeben. Aber das ist nicht entweder/oder, sondern eine notwendige Ergänzung. Hinsichtlich der Verlängerung über Tag 100, das hat Matthias Stelljes klar gesagt, haben wir eine Subgruppe, bei der es definitiv sehr wertvoll ist, dass wir eine Zulassung bekommen. Bislang haben wir Einzelfallanträge stellen müssen.

Bezüglich der Sterblichkeit: Bis Woche 24, also die ersten drei Monate nach HSCT, sind die Patienten substanziell vulnerabler als zu Woche 48. Dass wir in dieser frühen Phase einen Impact sehen, wundert uns als Kliniker nicht, weil die Patienten in der Phase extrem empfindlich sind. Sie haben zusätzlich Immunsuppression. Sie haben häufig noch nicht komplett stabil rekonstituiert. In Woche 48, also ungefähr Tag 200, ist die Situation klinisch Gott sei Dank etwas stabiler, sodass dann diese Reaktivierung und vor allem die Behandlung mit toxischen Medikamenten nicht mehr so einen substanziellen Impact hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Teschner. – Herr Professor Wörmann von den Klinikern hat sich noch gemeldet, dann Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft mit einer Frage und Frau Ludwig vom GKV-SV. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Kollegen sind perfekt in diesem Gebiet und international hochversiert. Die Daten der Extensionsstudie sind 2024 erst als randomisierte Studie publiziert worden, sodass wir nicht einfach nur sagen müssen, wir haben das, sondern es gibt eine randomisierte Studie, die das genau belegt. Insofern sind wir auf einer guten evidenzbasierten Grundlage, auch für die Verlängerung der Therapie um weitere 100 Tage. Das haben wir in unserer Stellungnahme aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Ludwig.

Frau Blauwitz: Guten Tag! Frau Wenzel-Seifert und ich, Frau Blauwitz, von der DKG sitzen heute gemeinsam im Raum. Deshalb meldet sich Frau Wenzel-Seifert, auch wenn ich als Frau Blauwitz etwas sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Sie sind gerade auf den Punkt der längeren Gaben von Letemovir über die 100 Tage hinaus eingegangen. Dazu habe ich eine Nachfrage an die Kliniker. Sie haben gerade ausgeführt, dass es einen nicht unwesentlichen Anteil an Personen gibt, die von dieser längeren Gabe profitieren. Können Sie das aus Ihrer Erfahrung und Praxis quantifizieren? Das wäre die eine Frage, und die zweite Frage dazu wäre: Anhand welcher Kriterien wird die Entscheidung für die verlängerte Gabe konkret getroffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Blauwitz. – Herr Professor Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Ich würde den Anteil der Patienten auf circa 30 Prozent berechnen. Das sind die Patienten, bei denen wir vermuten müssen, dass sie noch eine akute bzw. in chronische GvHD-übergehende Problematik haben, die eine entsprechende immunsuppressive Therapie erforderlich machen. Das sind durchaus relevante Anteile an Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Dem kann und will ich nicht widersprechen und würde mich vollumfänglich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Blauwitz. Frage beantwortet, Weitere Frage?

Frau Blauwitz: Die erste Komponente der Frage war beantwortet. Vielen Dank. Die zweite Frage war, nach welchen Kriterien das konkret entschieden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stelljes, können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Das ergibt sich aus der Situation, wie schon angedeutet, Notwendigkeit der immunsuppressiven Therapie. Das ist eigentlich das Hauptkriterium, weil jeder unter immunsuppressiver Therapie im Risiko für eine CMV-Reaktivierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Reicht das, Frau Blauwitz? – Frau Blauwitz und Frau Wenzel-Seifert nicken beide. Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Ich habe eine Nachfrage zu dem, was Sie am Anfang gefragt haben, Herr Hecken, zu der Aciclovir-Prophylaxe fürs VZV und HSV. In der aktuellen S2k-Leitlinie wird das nicht standardmäßig für alle Patienten empfohlen. Jetzt ist die Frage: Bekommen in Deutschland tatsächlich alle Patienten diese Prophylaxe? Wenn nein, welcher Anteil bekommt es? Wenn ja – wenn ich das richtig gesehen habe, ist die Leitlinie gerade in Überarbeitung –, wird sich das in der zukünftigen Leitlinie ändern? Können Sie dazu schon etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Teschner hat sich als erster gemeldet.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Wahrscheinlich wird Matthias Stelljes auch etwas dazu sagen. Die S2k-Leitlinie ist tatsächlich nicht unsere Hauptbibel. Jeder Patient, der HSV- oder VZV-seropositiv ist, muss eine Aciclovir-Prophylaxe bekommen, sonst reaktivieren die alle, und die reaktivieren wirklich fies. Es wäre aus meiner Sicht ein Behandlungsfehler, das nicht zu tun. Das heißt, im Kontext der allogenen Stammzelltransplantation ist das definitiv etabliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes, Sie waren unmittelbar adressiert.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Dam kann ich mich nur anschließen. Es ist in allen internationalen Leitlinien, EBMT und was auch immer, hinterlegt, dass Aciclovir Standardprophylaxe ist, mindestens für die ersten drei bis sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Okay, vielen Dank. Vielleicht weiß der pU, ob tatsächlich alle Patienten seropositiv waren, auch auf HSV und VZV. Das weiß ich nicht. Vielleicht kann das der pU beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Frau Dr. Brüning.

Frau Dr. Brüning (MSD): In der Studie wurde nicht erhoben, ob Patientinnen und Patienten vor Transplantation HSV- oder VZV-seropositiv waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Teschner. Ich nehme an; dazu.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Genau, aus der praktischen Transplantationserfahrung: Wir haben bei den Erwachsenen eine extrem hohe Durchseuchung. Matthias Stelljes mag mich korrigieren, aber ich würde sagen, Minimum 90 Prozent sind entweder HSV- und/oder VZV-seropositiv. Das ist mit Sicherheit die absolute Mehrheit bei den Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann nehmen wir das zur Kenntnis. Herr Professor Stelljes verhält sich passiv, daraus entnehme ich Zustimmung. Schweigen gilt unter Juristen als Zustimmung.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Dem kann ich zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet? – Danke schön. Ich habe als nächstes Herrn Telschow von der KBV.

Herr Dr. Telschow: Ich habe eine Frage zum Endpunkt Dysfunktion und Abstoßen des Nierentransplantats bei der Nierenerkrankung. Der ist auf verschiedene Arten in der Studie operationalisiert worden, unter anderem als Transplantatverlust und als akute Abstoßungsreaktion, die durch Biopsie nachgewiesen sein muss. Können die Kliniker dazu etwas sagen? In welchen Fällen wird eine Biopsie gemacht, oder nach welchen Symptomen gibt es einen Hinweis, dass eine Abstoßungsreaktion vorliegt und optimalerweise noch, welche Konsequenzen hat das für die Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Das war noch die alte Meldung. Ich bin kein Nierentransplanteur. Das heißt, diese Frage kann ich tatsächlich nicht komplett befriedigend beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die „Nierenrunde“. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich habe keine Wortmeldung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es ist kein Nephrologe hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe es auch. Kann der pU etwas dazu sagen? Können Sie das vielleicht für die Niere etwas vertiefen? – Frau Brüning, bitte.

Frau Dr. Brüning (MSD): Ich bin auch keine Nephrologin, keine Nierentransplanteurin. Aber meines Wissens werden nach einer Nierentransplantation regelmäßig Blutwerte kontrolliert. Wenn zum Beispiel gewisse Antikörperlevel hochgehen, die darauf hindeuten, dass eine Abstoßungsreaktion vorliegt, dann triggert das gewisse Folgeuntersuchungen, gegebenenfalls auch Biopsien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stelljes hat jetzt flott im Handbuch für Nephrologie nachgelesen. Bitte schön, Herr Stelljes.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Leider nicht. Ich kann nur mutmaßen. Genau wie bei der Stammzelltransplantation ist es eine Möglichkeit, persistierender CMV-Aktivierung oder Infektion durch Erniedrigung der immunsuppressiven Therapie zu begegnen oder zu behandeln. Das kann insbesondere bei der Organtransplantation sekundär zu einer Abstoßung führen. Es mag sein, dass da eine gewisse Kausalität existiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann können wir das nicht weiter ergründen. – Herr Telschow, Nachfrage? Weitere Fragen?

Herr Dr. Telschow: Nachfragen erübrigen sich, glaube ich. Eine weitere Frage hätte ich vielleicht noch, wenn sich das klären ließe, zu den Leukopenien. Die sind in der Nierenstudie unter dem Letemovir sowohl in den UE als auch in den SUE deutlich seltener aufgetreten. Wie wird das in der Praxis festgestellt? Vielleicht können die anwesenden Kliniker etwas dazu sagen. Welche Konsequenzen hat das letzten Endes für die Patienten? Spüren die eine Leukopenie? Ist damit eine klinische Konsequenz verbunden? Wie stellt sich das in der Praxis dar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Teschner hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Mit dem Blutbild kenne ich mich aus. Der Standardkomparator ist das Valganciclovir. Das ist im Verhältnis hämatotoxisch. Das führt dazu, dass sie im Vergleichsarm eine stärkere Leukopenie, eine Verringerung der weißen Blutkörperchen hatten. Das ist etwas, was insofern klinisch relevant ist, weil es die Infektionsgefahr erhöht. Die Patienten spüren das nicht. Das ist tückisch, aber es erhöht die Suszeptibilität für Infektionen. Das heißt, die Infektionsraten, die Rate an Fieber sind bei diesen Patienten signifikant höher.

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

Herr Dr. Telschow: Gibt es bei den Schweregraden eine befriedigende Einteilung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Wir wissen, bei einer Gesamtleukozytenzahl unter 1.000 wird es in der Regel problematisch, weil der Anteil der „Fresszellen“, der neutrophilen Granulozyten, typischerweise unter 500 ist. Spätestens das ist wirklich gefährlich. Außerhalb der Nierentransplantation, aber auch im HSCT-Kollektiv sehen wir, dass wir die Alternativ-Präparate in der Therapie pausieren müssen, weil die Infektionsgefahr zu hoch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die kurze Nachhilfe: Wir würden aus unserem Bereich den zusätzlichen Parameter der febrilen Neutropenie einführen, um zu schauen, wann wir nur über eine Laborkrankheit oder eine richtige Krankheit reden.

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

Herr Dr. Telschow: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Blauwitz und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Blauwitz: Ich würde Frau Wenzel-Seifert vorlassen, weil sie dazu eine konkrete Frage hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wir springen thematisch ein wenig. Zu der Frage mit den Neutropenien: Klar, die spürt man nicht. Die Sache ist nur, sie haben eine therapeutische Konsequenz, wenn ich das richtig verstanden habe. Wenn diese Neutropenien auftreten,

führt das bei den nierentransplantierten Patienten dazu, dass es zum Therapieabbruch kommen muss und dass hauptsächlich das die Therapieabbrüche erklärt. Es ist schwierig, weil es um die Nierentransplantation geht. Kann trotzdem noch etwas zu diesem Zusammenhang gesagt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Sie haben im Prinzip eine Substanzgruppe, die relativ stark hämatotoxisch ist. Die müssten Sie dann pausieren. Die Alternative wäre eine Substanzgruppe, zu der zum Beispiel das Foscarnet oder das Cidofovir gehören, die tatsächlich weniger hämatotoxisch, aber stark nephrotoxisch sind. Gerade im speziellen Kollektiv der Nierentransplantierten ist das keine attraktive Alternative. In der Stammzelltransplantation würde man auf diese eher nephrotoxischen Substanzen ausweichen. Aber im Bereich der Nierentransplantation machen das die Kollegen selbstverständlich nicht, weil sie die Transplantatfunktion gefährden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Blauwitz, bitte.

Frau Blauwitz: Meine Frage, die sich auf die Nierentransplantation bezieht, ist bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Da sehen wir eine Effektmodifikation nach dem Geschlecht. Haben die anwesenden Kliniker dafür vielleicht eine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Ist es irgendwie plausibel, dass es nach dem Geschlecht eine Effektmodifikation gibt? – Herr Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Ich glaube, ich kann für die anderen Kollegen mitsprechen, dass wir keinen spontanen Grund dafür sehen können. Therapieabbrüche kommen natürlich vor, aber geschlechtsspezifisch ist das wahrscheinlich Zufall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe genau dieselbe Ergänzung. Bei uns haben wir diese Effektmodifikation nicht gesehen. Das spricht dafür, dass es ein Zufallseffekt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Wir haben gerade über die Neutropenien und Leukopenien gesprochen. Es ist so, dass man bei den UE jeglichen Schweregrades sieht, dass die Leukopenien und Neutropenien beim Valganciclovir deutlich höher sind. Allerdings sehen wir nicht, dass sich das maßgeblich in den anderen patientenrelevanten Endpunkten widerspiegelt. Wir sehen zum Beispiel nicht, dass durch diesen vermehrten Anteil an Therapieabbrechern der Anteil der CMV-Endorganerkrankungen oder der schweren CMV-Erkrankungen tatsächlich zunimmt. Wie erklären Sie diesen Umstand, dass trotz dieser größeren Menge an Therapieabbrechern und dieser Leukopenien nicht mehr Infektionen und vor allem nicht mehr CMV-Endorganerkrankungen auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als erstes Herr Professor Stelljes, dann Herr Dr. Teschner. Frau Wenzel-Seifert, Ich habe Sie eben übersehen. Ich habe Sie noch einmal auf meinen Zettel geschrieben. Sie haben sich vor Herrn Kranz gemeldet. Herr Professor Stelljes, bitte.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Hinsichtlich der Therapieabbrüche können wir wahrscheinlich in erster Linie etwas zur Stammzelltransplantation sagen. Wir hören nicht mit einer Therapie auf, sondern wir wechseln auf eine andere Therapie. Wenn wir in der Situation einer CMV-Reaktivierung eine Therapie abbrechen würden, wäre das mit höchster Wahrscheinlichkeit mit einem sehr problematischen Verlauf, mit einer dann CMV-Endorganerkrankung assoziiert, sodass wir nie eine Therapie stoppen würden, sondern nur

die weniger toxische Therapie wählen müssten, und das leider grundsätzlich für eine sehr lange Hospitalisierung des Patienten, die letztlich die Folge ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Absolut, wir würden in unserem Fall auf ein nephrotoxisches Compound umstellen, würden dadurch eine stationäre Aufnahme erzwingen, leider Gottes, weil das nur i.V.-verfügbar ist. Wir würden im Zweifel, um es platt zu formulieren, die Niere opfern, bevor wir die CMV-Erkrankung in Kauf nehmen würden. Deshalb sieht man auch bei diesen Patienten hinsichtlich des Endpunkts CMV keinen Unterschied, aber hinsichtlich des Endpunkts Wiederaufnahme und/oder Morbidität, Mortalität sehen Sie Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kranz, ist die Rate von Therapieabbrüchen bei der Stammzelltransplantation wirklich signifikant höher?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Es ging mir um die Nierentransplantation. Deshalb habe ich es auf den Valganciclovir-Arm bezogen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann passen unsere Daten. Ich wunderte mich gerade, weil wir keinen signifikanten Unterschied bei den Therapieabbrüchen gesehen haben, aber es ist sicher auch eine andere Ausgangssituation, von den Patienten noch lebensbedrohlicher erlebt, sodass die Therapieabbruchrate, glaube ich, nicht so hoch ist. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz, Nachfrage, Ergänzung, Anmerkung?

Herr Dr. Kranz: Kurz zur Klarstellung, dass ich mich auf die Studie zur Nierentransplantation bezogen habe. In der Stammzelltransplantation ist es sicherlich eine andere Situation, das können wir nachvollziehen. Ich bezog mich auf die Situation bei den Nierentransplantationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, es ist zu später Stunde tatsächlich eine Herausforderung, hier immer hin und her zu springen. Ich frage jetzt zur Stammzelltransplantation. Es geht um diese Nachbeobachtungszeit der Safety. Da sind es zwei Wochen nach Behandlungsende gewesen. Das Behandlungsende in dem Prophylaxe-Arm mit Letermovir ist, wenn Letermovir gescheitert ist, dann zwei Wochen nach Beobachtung. Das ist meine erste Frage. Wann beginnt man, wenn die Therapie, die Prophylaxe mit Letermovir, gescheitert ist, mit einer Anschlusstherapie?

Die zweite Frage ist eine terminologische Frage. Würde man diese Anschlusstherapie auch noch als präemptive Therapie betrachten, oder ist das dann anders zu kategorisieren? Ich habe es so verstanden, es gibt zwei verschiedene Prophylaxestrategien, einmal die reine Prophylaxe, wie wir sie mit Letermovir haben, oder mit Ganciclovir bei der Nierentransplantation und das beobachtende Abwarten mit der präemptiven Therapie. Die Frage ist, ob die Nachfolgetherapie im Interventionsarm bei der Stammzelltransplantation auch noch als präemptive Therapie verstanden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. Als erstes Herr Professor Stelljes, dann Herr Dr. Teschner.

Herr Prof. Dr. Stelljes (DAG-HSZT): Vielleicht erst zur Nomenklatur: Wenn eine Prophylaxe im CMV-Setting versagt und ich mit einer Therapie starte, dann ist das eine präemptive Therapie, weil ich auf einen Laborwert reagiere, sprich: die CMV-PCR, die mir in ihrer Kinetik anzeigt, dass ich eine drohende Infektion habe, die dann entsprechend zur Organbeteiligung

führen kann. Also bin ich in einem präemptiven Setting, sowohl in dem Kontrollarm in der Studie als auch, wenn ich Patienten mit Letemovir prophylaktisch behandle. Das ändert sich in der Nomenklatur nicht. Wenn ich merke, meine Letemovir-Prophylaxe funktioniert nicht, dann setze ich nicht das Letemovir ab und warte, sondern ich wechsle sofort auf eine präemptive Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Teschner.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Genau, und „sofort“ bedeutet: Wir kontrollieren in der Regel wöchentlich. Es ist nicht so, dass das innerhalb von 24 Stunden ist, sondern es ist ein asymptomatischer Patient, bei dem wir eine Reaktivierung im Blut detektieren. Dann wird es, wenn bestimmte Grenzwerte erreicht sind – Man hat dafür ein gewisses Bauchgefühl, was an CMV-Viruslasten auch unter einer wirksamen Medikation noch vertretbar ist. Wenn wir da die Grenzwerte überschreiten, dann würde man auf eine präemptive Therapie wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wenzel-Seifert, zufrieden?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Danke. Das hat meine Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch einmal Herrn Telschow von der KBV. Herr Telschow.

Herr Dr. Telschow: Vielen Dank. Vielleicht direkt im Anschluss dazu: Was ist die unmittelbare Konsequenz, wenn Sie keine präemptive Therapie einleiten würden? Wäre dann der Endorganschaden vorprogrammiert, oder gibt es in dem Stadium auch einen milden Verlauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Das haben wir früher gemacht, als wir es mittels PCR nicht messen konnten. Dann haben wir das CMV erst im Stadium der Erkrankung detektiert, wenn Symptome vorliegen. Dabei reden wir über eine Sterblichkeit von 50 Prozent. Das ist tatsächlich so. Früher war das die Hauptursache für non-relapsed mortality, also nicht für grunderkrankungsassoziierte Sterblichkeit.

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

Herr Dr. Telschow: Das war deutlich. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Frau Duszka vom GKV-Spitzenverband.

Frau Duszka: Vielen Dank. Ich habe eine Frage, die sich auf das Anwendungsgebiet nach der Stammzelltransplantation bezieht. Die Abbruchraten und die Anteile fehlender Werte sind dort relativ hoch. Im Interventionsarm brachen 35 Prozent die Studie ab, im Kontrollarm 39 Prozent. Davon war der häufigste Grund der Tod. Wie viele Patientinnen und Patienten brachen die Studie aus anderen Gründen ab, und was waren diese Gründe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Wer kann dazu etwas vom pU sagen? – Herr Dr. Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Ich muss zugeben, die Daten weiß ich so spezifisch nicht auswendig. Sie sind vollumfänglich im Dossier dargestellt. Ich kann versuchen, sie noch während der Anhörung aufzufinden und zu verkünden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Frau Duszka, dann warten wir. Haben Sie noch eine weitere Frage?

Frau Duszka: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Blauwitz, bitte.

Frau Blauwitz: Ich habe noch eine Frage zu dem eben diskutierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion. Die Frage richtet sich an das pharmazeutische Unternehmen. Es wurde für den kombinierten Endpunkt bis Woche 24 erhoben und für eine Teilkomponente die Endorganerkrankung bis Woche 48 und für die andere Teilkomponente Einleitung der präemptiven Therapie bis Woche 24. Jetzt meine Frage nach der Rationale für diese Entscheidung: Warum hat man den kombinierten Endpunkt nur bis Woche 24 angeschaut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Dazu kann ich gerne etwas sagen. Der Grund für die Beobachtung des primären Endpunkts liegt auf der Basis, dass die Behandlungen für die ersten 14 Wochen stattfand und zehn Wochen später, das heißt Woche 24, dann der primäre Endpunkt ausgewertet wurde, weil man die Effizienz zu den ersten sechs Monaten, die besonders bedeutsam ist – hier findet die stärkste CMV-Reaktivierung statt –, besonders beobachten wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziegler. Frau Blauwitz, reicht Ihnen das?

Frau Blauwitz: Jein. Vielen Dank an das pharmazeutische Unternehmen. Ich möchte diese Frage auch an die Kliniker stellen. Würden Sie bestätigen, dass es in dem Fall begründet sinnvoll ist, sich diesen Endpunkt nach Woche 24 anzuschauen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Doch, Herr Teschner. Bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): An sich ist das plausibel, weil man sagen muss, die Frage der Reaktivierung nach Absetzen der Prophylaxe und die gleichzeitig stattfindende Immunrekonstitution des Immunsystems ist, finde ich, relevant und auch dieser harte Endpunkt CMV-Disease, weil er mit hoher Sterblichkeit assoziiert ist. Für mich ist das an sich kein Widerspruch zur klinischen Praxis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Teschner. – Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann kommt jetzt Herr Ziegler mit der noch ausstehenden Antwort. Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Ein weiterer Hauptgrund waren die unerwünschten Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen geführt haben. Diese betrafen im Interventionsarm 19,6 Prozent und im Kontrollarm 51,6 Prozent der Patienten und Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich weiß nicht, ob das die Wahrheitsfindung vorantreibt, aber ich frage Frau Blauwitz. Okay? – Ja. Frau Duszka hatte auch gefragt, aber ich weiß jetzt nicht, ob das der Bereich war.

Frau Duszka: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen?

Herr Dr. Telschow: Ich habe eine Nachfrage zu den bakteriellen und fungalen Infektionen, die bei der Stammzelltherapie auftreten. Uns ist unklar geblieben, ob die als Safety-Endpunkte oder als Morbiditätsendpunkte gewertet wurden. Sprich: Nach welcher Zeit sind die in die Ergebnisse eingegangen? Vielleicht könnte der pU dazu etwas Aufklärungsarbeit leisten. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Stammzelle, das sind wieder Sie, Herr Ziegler. Bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Die bakteriellen und fungalen Infektionen, auch opportunistische Infektionszellen, also Epstein-Barr-Virus, RSV-Virus und weitere Viren, wurden über die Woche 24 hinaus ausgewertet, da sie im Rahmen des Health Economic Assessments erhoben wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Telschow, reicht Ihnen das?

Herr Dr. Telschow: Alle Infektionen wurden bis Woche 24 oder darüber hinaus bis Woche 48 ausgewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziegler noch einmal und dann Herr Kranz.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Bevor ich etwas Falsches sage, schaue ich noch einmal nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz wird es uns sofort sagen. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich kann Ihnen das tatsächlich nicht sagen, Herr Hecken. Sie haben mich jetzt überschätzt. Ich habe eine andere Frage, die mich interessiert. Wir haben gerade über fehlende Daten gesprochen. Wir haben auch zum Endpunkt Gesamtmortalität bzw. Gesamtüberleben gesprochen. Mich interessiert vom pU, warum Sie in der Studie zur Nierentransplantation die Ergebnisse zur Mortalität im Rahmen einer Berechnung des relativen Risikos dargestellt haben, und für die Studie zur Stammzelltransplantation haben Sie uns Ereigniszeitanalysen, also Zeit-bis-Analysen vorgelegt. Was war die Rationale dafür, hier unterschiedlich vorzugehen, obwohl das Studiendesign ansonsten relativ ähnlich gewesen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Seddiqzai, bitte.

Herr Seddiqzai (MSD): Ich kann die Frage zur Nierentransplantation beantworten. In der Studie ist es in so gewesen, dass wir feste Beobachtungszeiträume und aufgrund dessen die Berechnungen nach dem relativen Risiko vorgenommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz: Die Studien waren beide darauf angelegt, deshalb kann ich mit der Antwort nicht so richtig etwas anfangen. Dann stelle ich vielleicht noch eine andere Frage dazu. Sie haben bei der Stammzelltransplantation auf den statistisch signifikanten Effekt nach 24 Wochen abgestellt, der nach 48 Wochen aber nicht mehr vorhanden ist. Jetzt kann man sich fragen, wenn man eine Ereigniszeitanalyse macht, wieso schaut man sich dann nicht den längst möglichen Beobachtungszeitraum, nämlich die 48 Wochen an; denn darin sind die ersten 24 Wochen enthalten. Der Effekt wird maximal dadurch robuster, dass man länger beobachtet und weitere Ereignisse auftreten. Haben Sie für die Studie zur Stammzelltransplantation auch die Gesamtmortalität zu Woche 24 oder zu Woche 48 berechnet, und zeigt sich da ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied, oder ist das potenziell nur durch die Ereigniszeitanalyse bedingt, die kleinere zeitliche Unterschiede bei den aufgetretenen Ereignissen einbezieht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Ziegler, bitte.

Herr Dr. Ziegler (MSD): Wenn Sie gestatten, beantworte ich erst einmal die ausstehende Frage von Herrn Telschow. Die Analyse fand zu Woche 14, zu Woche 24 und zu Woche 48 statt und wurde so auch im Dossier dargestellt.

Nun zu den Ereigniszeitanalysen versus relatives Risiko: Das wurde auch im CSR prädefiniert und angeschaut. In dem Dossier haben wir zusätzlich die Kaplan-Meier-Kurven und die Werte dargestellt, um ein weiteres Bild abliefern zu können. Wir zeigen, dass wir zu Woche 24, zu dem Zeitpunkt, an dem wir die höchste Effizienz der Prophylaxe erwarten, einen Vorteil in der Gesamtmortalität haben. Zu Woche 48 findet sich nur noch ein deutlicher Vorteil, kein statistisch signifikanter Vorteil.

Ein ähnliches Bild spiegelt sich wider, wenn man das relative Risiko anschaut. Zudem möchte ich noch hervorheben, dass auf der Basis von sechs Jahren Erfahrung und auf der Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL gezeigt wurde, dass im deutschen Versorgungskontext wirklich ein deutlicher Nutzen für die Patienten und Patientinnen vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziegler. Das nehmen wir zur Kenntnis. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das zur Kenntnis, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Herr Teschner, bitte.

Herr Dr. Teschner (DGHO): Vielleicht noch eine Ergänzung: In der Verlängerungsstudie im HSCT war es so, dass die Patienten dadurch, dass es damals schon Goldstandard war und wir bis Tag 100 schon Letemovir hatten – – Das heißt, die Vergleichsgruppe ist im Prinzip schwierig. Sie haben Tag 100 plus Placebo-Folge versus Tag 100 plus Letemovir-Folge verglichen. Wir wissen, dass das in unserem Kollektiv das erste Vierteljahr der kritische Punkt ist. Das heißt, dass sie dann nach hinten heraus diesen harten Endpunkt nicht mehr so klar erfüllen, wundert uns von klinischer Sicht her nicht. Deshalb haben Professor Stelljes und ich vorhin ausgeführt, dass es primär um eine Subgruppe von etwa 30 Prozent geht, von der wir sagen, da ist tatsächlich ein signifikanter klinischer Benefit für die Patienten zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es dazu Anmerkungen, Fragen, Erläuterungen? Ich sehe keine Wortmeldungen seitens der Bänke und der Patientenvertretung mehr. Jetzt habe ich Herrn Dr. Wingen-Heimann von der Uniklinik in Köln. Herr Wingen-Heimann, bitte.

Herr Dr. Wingen-Heimann (Uniklinik Köln): Vielen Dank. Ich möchte kurz anmerken, dass sich die CELESTIAL-Studie, die mehrfach genannt wurde, momentan noch in einem Review-Prozess befindet. Das bedeutet, dass wir weiterführende Informationen hier nicht weiter äußern können. Aber grundsätzlich – für die Nutzenbewertung wurde der Abschlussbericht hinzugezogen – konnten wir tatsächlich anhand von Überlebenszeitanalysen zeigen, dass die Fallgruppe, in dem Fall die Letemovir-Gruppe, einen signifikanten Vorteil gegenüber dem Kontrollarm hatte, das Ganze auch nach 48 Wochen, was das Gesamtüberleben angeht. Das wollte ich noch kurz hier angeben. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wingen Heimann. Gibt es zu dem, was jetzt ergänzt wurde, Anmerkungen, Fragen? – Das sehe ich nicht. Ich habe keine Wortmeldungen mehr. Frau Frénoy, wenn Sie möchten, gebe ich Ihnen noch einmal das Wort, um ein kurzes Fazit zu ziehen.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für die sehr konstruktive Diskussion. Aus unserer Sicht fassen wir folgende Punkte zu den zwei Anwendungsgebieten zusammen, zum einen bei der Nierentransplantation für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Infektion: Wie bereits gesagt, befinden wir uns hier in einem Anwendungsgebiet, in dem die Patienten zum Teil lange auf ein Organ warten müssen, und das Organ muss absolut erhalten bleiben. Derzeit gibt es Prophylaxen, diese bringen aber erhebliche Nebenwirkungen. Wir haben von den Klinikern heute gehört, dass Leukopenie und Neutropenie tatsächlich als klinisch relevant erachtet werden sollten, weil sie zum Teil zum Beispiel zu mehr Hospitalisierung führen.

Mit Letemovir haben wir eine effektive Prophylaxe mit einem besseren Sicherheitsprofil. Von daher leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letemovir gegenüber Valganciclovir bei der Nierentransplantation ab.

Im anderen Anwendungsgebiet, bei der allogenen Stammzelltransplantation bei CMV-positiven Spendern und CMV-negativen Empfängern: Wie gesagt, Letemovir ist seit 2018 zugelassen. Das ist die erste und einzige zugelassene Prophylaxe. 2018 war das ein Paradigmenwechsel. Wir haben heute von den Klinikern gehört, es wird als Goldstandard

erachtet. Wir haben mit Letermovir eine effektive und sichere Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung und -Erkrankung. Wir können die Studiendaten der P001 durch die Erfahrungen der letzten sechs Jahre bestätigen. Das wurde auch mit der Real-World-Evidence-Studie CELESTIAL bestätigt, und wir sehen eine deutliche Verringerung des Mortalitätsrisikos mit dieser Letermovir-Prophylaxe. Von daher gehen wir auch hier von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo aus. – Wir bedanken uns beim G-BA für den guten Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für dieses Schlusswort. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, und den Inhalt der schriftlichen Stellungnahmen selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 17:08 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: 2023-B-106 Letermovir

Stand: Juli 2023

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

Letermovir

Prophylaxe einer Zytomegalievirus-Reaktivierung (CMV)

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.	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 (Markteinführung; Beschluss vom 1. Juni 2023) - D-342 Letermovir (Markteinführung; 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	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] von CMV-seropositiven Spendern [D+] nach Nierentransplantation angewendet“ <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „PREVYMIS wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.“ [Stand FI 02/2023]
Virostatika mit der Indikation CMV-Prophylaxe	
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. [Stand FI Cymeven 02/2022]
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. [Stand FI Valtrex 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) angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben. [Stand FI Valcyte 04/2022]
Immunglobuline	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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. <i>[Stand FI 09/2022]</i>
weitere Virostatika im Therapiegebiet Zytomegalie-Infektion	
Cidofovir J05AB12 Cidofovir Tillomed	Cidofovir wird zur Behandlung der Cytomegalie-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion angewendet. Nur verwenden, wenn andere Arzneimittel als ungeeignet erachtet werden. <i>[Stand FI 02/2022]</i>
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. – Bei akuten, mukokutanen Infektionen, die durch aciclovirresistente Herpesviren (HSV) verursacht wurden. Die Behandlung mit Foscavir darf nur erfolgen, wenn keine medizinisch eher vertretbaren therapeutischen Alternativen vorliegen. Aufgrund des Risikoprofils des Wirkstoffes ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei Auftreten eines Rezidivs ist eine erneute Überprüfung der Aciclovirresistenz notwendig. 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. <i>[Stand FI Foscavir 06/2022]</i>
Maribavir J05AX10 Livtency	LIVTENCITY wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden. <i>[Stand FI 02/2023]</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen *[Stand 05/2023]*

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-106 (Letermovir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Juni 2023

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.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen	24
Anhang	25

Abkürzungsverzeichnis

AC	Acyclovir
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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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
VGC	Valganciclovir
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung.

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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 642 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, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Ruenroengbun N et al., 2021 [3]

Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Cytomegalovirus (CMV) infection is common in kidney transplantation (KT). Antiviral-agents are used as universal prophylaxis. Our purpose aimed to compare and rank efficacy and safety.

Methodik

Population:

- adult KT recipients

Intervention:

- Antiviral agents of interest were VGC (900 mg once daily), high dose VAC (2000 mg four times a day), oral GC (1000 mg three times daily), or IV GC (2.5–5.0 mg/ kg/dose once or two times daily), AC (200–800 mg four times daily), and combinations

Komparator:

- Antiviral agents, placebo

Endpunkte:

- primary outcomes were CMV infection, which could occur in the early (i.e., ≤6 months) or late-phase (>6 months to 4 years) or CMV disease after KT
- secondary outcome was a composite of major adverse effects including neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, anemia, and hallucination.

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs and 1 quasi-RCT

Charakteristika der Population:

- Twelve RCTs included high-risk patients with D+/R- with or without receiving an induction therapy such as lymphocyte depleting agent or ATG.

Qualität der Studien:

- There was low RoB for protocol deviations, missing data, and outcome measurements in about 79.3%, 93.1%, and 72.4%, respectively.
- Around 26.3% of studies were rated high RoB in randomization because of lack of concealment, while 47.4% were high RoB selection of the reported results.
- All studies except two were rated to have at least some concern of bias.

Studienergebnisse:

CMV infections among prophylaxis strategies

- DMA
 - There was sufficient data for two direct meta-analysis (DMAs) in CMV infections, i.e., GC vs PC (N = 6) [40-45] and AC versus PC (N = 5) [46-50].
 - Only GC was significantly lower in CMV infection than PC with a pooled RD (95% CI) of -0.27 (-0.37, -0.17), whereas AC was not significantly lower with pooled RD of -0.08 (-0.22, 0.07).
- NMA
 - Seventeen RCTs reported overall CMV infection with rates ranging from 18.6% to 56.9%. Antiviral regimens were mapped including AC versus PC (N = 5) [46-50], GC versus PC (N = 6) [40-45], AC versus GC (N = 2) [51, 52], VAC versus GC (N = 2) [53, 54], VAC versus PC (N = 1) [17], and VAG versus VGC (N = 1)
 - All antiviral agents, except AC, showed significantly lower risks of CMV infection than PC with pooled RDs (95% CI) of -0.36 (-0.54, -0.18), -0.25 (-0.32, -0.19), and -0.30 (-0.37, -0.22) for VGC, VAC, and GC; NNTs were 3, 4, and 4, respectively.
 - These estimate all approximate 25–35% lower risk of overall CMV infection with these drugs than PC. Furthermore, VGC, VAC, and GC showed RDs of -0.31 (-0.50, -0.11), -0.20 (-0.30, -0.10), and -0.24 (-0.33, -0.16), respectively compared to AC, approximating to 20–30% lower risks of CMV infection

Table 2. Estimation of risk difference and NNT/NH of any antiviral agents in CMV prophylaxis versus control: a network meta-analysis.

	Effect sizes (95% CI)	AC	GC	VAC	VGC
CMV infection					
Overall CMV infection	RD	-0.052 (-0.133, 0.029)	-0.297 (-0.369, -0.224)	-0.252 (-0.316, -0.186)	-0.358 (-0.540, -0.175)
	NNT (95% CI)	12 (8 NNT, 34 NNH)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	3 (2, 6)
Early onset (≤6 months)	RD	-0.212 (-0.400, 0.022)	-0.422 (-0.604, -0.240)	-0.342 (-0.604, -0.081)	-0.566 (-1.059, -0.072)
	NNT (95% CI)	5 (3 NNT, 45 NNH)	2 (2, 4)	3 (2, 12)	2 (1, 14)
Late phase (>6 months–4 year)	RD	0.051 (-0.117, 0.220)	-0.315 (-0.453, -0.176)	-0.266 (-0.455, -0.076)	-0.322 (-0.579, -0.065)
	NNT (95% CI)	20 (9 NNT, 5 NNH)	3 (2, 6)	4 (2, 13)	3 (2, 16)
CMV disease					
CMV disease	RD	-0.075 (-0.199, 0.048)	-0.216 (-0.313, -0.118)	-0.261 (-0.399, -0.124)	-0.277 (-0.476, -0.079)
	NNT (95% CI)	13 (5 NNT, 20 NNH)	5 (3, 8)	4 (3, 8)	4 (2, 13)
Subgroup analysis (D+/R-)					
CMV infection/disease	RD	-0.132 (-0.436, 0.172)	-0.354 (-0.593, -0.115)	-0.268 (-0.621, 0.086)	-0.424 (-0.841, -0.010)
	NNT (95% CI)	8 (2 NNT, 6 NNH)	3 (2, 9)	4 (2 NNT, 11 NNH)	2 (1, 100)
Major ADR					
Major ADR	RD	-0.045 (-0.115 to 0.025)	-0.014 (-0.152, 0.124)	0.010 (-0.050, 0.051)	0.131 (-0.037 to 0.299)
	NNH (95% CI)	22 NNT (9 NNT, 40 NNH)	NNT 71 (7 NNT, 8 NNH)	10 NNH (20 NNT, 20 NNH)	8 NNH (27 NNT, 3 NNH)

AC, acyclovir; CMV, cytomegalovirus; GC, Ganciclovir; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; VAC, Valacyclovir; VGC, Valganciclovir.
Major ADR: neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, anemia, and hallucination.

CMV disease among prophylaxis strategies

- DMA

- Two DMAs of CMV disease were performed, i.e., AC versus PC (N = 4) [46-49], and GC versus PC (N = 7).
- GC showed significantly lower CMV disease than PC with a pooled RD (95% CI) of -0.21 (-0.31, -0.11) while AC showed nonsignificantly lower CMV disease than PC.
- NMA
 - In 16 RCTs and one quasi-RCT reported the risks of CMV disease which ranged from 4.5% to 33.1%. Antiviral regimen comparisons included AC versus PC (N = 4) [46-49], GC versus PC (N = 7) [39-45], VAC versus GC (N = 2) [53, 54], VAC versus PC (N = 1) [17], GC versus AC (N = 1) [52], GC versus VGC (N = 1) [56], and VGC versus VAC (N = 1) [55].
 - For overall CMV disease, all antiviral agents, except AC showed significantly lower CMV disease than PC with pooled RDs (95% CI) of -0.28 (-0.48, -0.08), -0.26 (-0.40, -0.12), and 0.22 (-0.31, -0.12) for VGC, VAC, and GC; NNTs were 4, 4, and 5, respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Valganciclovir is the most efficacious and safest in the prophylaxis of CMV infection and disease after KT, follow by GC in general and high-risk patients with D+/R-. VAC might be an alternative for general, but not for high-risk patients with D+/R- where VGC and GC are not available. Further economic evaluation to assess the cost-effectiveness of VGC in comparison to GC should be considered.

Raval AD et al., 2021 [2].

Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we conducted an SLR of randomized controlled trials (RCTs) to summarize efficacy, safety, and healthcare costs of various CMV preventive antiviral strategies in kidney transplant recipients.

Methodik

Population:

- patients at high risk (D+ /R-), intermediate risk (R+) or low-risk (D-/R-) for CMV, with only limited information on the specific CMV risk groups.

Intervention/Komparator:

- Preemptive therapy (PET) vs. no treatment or other prophylaxis agent (Details siehe Anhang)

Endpunkte:

- Primary outcomes of interest for this review were those reflecting direct effects of CMV and they were grouped into the following categories:

1. CMV infection, in which there is evidence of active virus replication (typically beyond defined threshold) but no clinical symptoms; and
 2. CMV disease, which is characterized by flu-like symptoms such as fever and malaise (CMV syndrome), and/or invasive tissue infection or end-organ morbidity such as gastrointestinal involvement, pneumonia or nephritis (CMV end-organ disease).
- Other outcomes of interest were those related to indirect clinical effects of CMV (acute rejection, graft-loss, all-cause mortality); safety (hematological adverse events [leukopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia]); and healthcare resource use and costs (hospitalization, length of stay, and healthcare costs).

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE and Embase (from inception to November 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 unique studies (45 records)
 - Prophylaxis vs No Treatment (n=12)
 - PET vs No Treatment (n=4)
 - Prophylaxis Agent A vs Agent B (n=5)
 - Prophylaxis Agent A IV vs Agent A Oral (n=2)
 - Prophylaxis Agent A dose 1 vs dose 2 (n=1)
 - Prophylaxis Agent A duration 1 vs duration 2 (n=1)
 - Prophylaxis vs PET (n=5)

Charakteristika der Population:

- Across the RCTs, sample sizes per randomized group ranged from 10 to 310, and largely included male, middle-aged (range of mean age across studies: 40 to 54 years), and Caucasian participants.
- Five RCTs also included a small proportion of participants who were < 18 years old; however, across those studies, the median age ranged from 40 to 50 years [23,25,36,46,51],
- Six studies included exclusively KT recipients at high risk for CMV (D+/R-) KT recipients, five studies included only intermediate-risk KT recipients and 13 studies included a mix of high- and intermediate-risk KT recipients.
- Most of the transplant recipients had received kidneys from deceased donors but this proportion differed across the RCTs

Qualität der Studien:

- With respect to assessment of selection bias, most of the studies did not provide sufficient details regarding random sequence generation (56% unclear) and allocation concealment (68% unclear).
- Due to the nature of interventions, approximately 92% of studies were classified as being at high risk of bias for no blinding or single-blinding, whereas, most of the studies had low risk of bias for attrition (65%), selective reporting (84%); and other risk of bias (88%).

Studienergebnisse:

Antiviral prophylaxis vs. no prophylaxis

- Ten of the 12 studies that compared prophylaxis to no prophylaxis reported CMV infection as an outcome. Among KT recipients managed with a 'no prophylaxis' approach, the proportion with CMV infection varied widely from 27% to 100%. Similarly, variations in occurrence of CMV infection were also noted for acyclovir prophylaxis (12-68%) and intravenous or oral ganciclovir prophylaxis (5-71%). Prophylaxis with ganciclovir, and/or valacyclovir led to a reduction in the incidence of CMV infection and/or disease irrespective of differences in the dose, duration, route of administration, length of treatment or CMV serostatus (high-risk: D+/R- [29,40,46,53,55], intermediate risk (R+) [24,35,46]: high & intermediate risk: I48J, any: [27]).
- However, in three RCTs that compared acyclovir with no use of acyclovir [29,42,51], the proportion with KT recipients with CMV infection did not differ between the treatment groups.
- Regardless of CMV serostatus, By comparison, in two RCTs involving high - /intermediate-risk patients [24,51], prophylaxis with acyclovir for 3200 mg daily dose reduced the incidence of CMV infection [24,51] and the occurrence of CMV syndrome or disease at 12 months [35,51],

Antiviral PET vs. no PET

- Two out of four trials that compared antiviral PET with no PET reported CMV infection as an outcome. These studies found that the percentage of KT recipients who developed such infection did not differ between those given oral or intravenous ganciclovir PET and the no PET groups.
- Three out of four studies showed PET with ganciclovir given either orally or intravenously led to a statistically significant reduction in the rate of CMV syndrome or disease among high – intermediate - risk KT recipients [[22,36,52]]
- However, in one study found no difference in the odds of CMV disease with ganciclovir PET compared to no PET in the high-/intermediate-risk population.

Antiviral prophylaxis vs. PET

- All five trials that compared prophylaxis to PET reported a lower incidence of CMV infection during three months of prophylaxis with valganciclovir, oral ganciclovir or valacyclovir prophylaxis among high and/ or intermediate-risk KT recipients [17,31,37,38,49].
- Although incidence of late (post-prophylaxis) CMV infection increased in the prophylaxis arm, it remained significantly lower than that in the PET arms up to 12 month post-transplant. Mixed findings were noted with respect to incidence of CMV disease.
- Three studies did not show, any statistical difference between PET and prophylaxis treatment in the rate of CMV disease [17,37,38], while the other two studies showed a statistically significant lower occurrence of CMV disease with prophylaxis compared to PET.

Head-to-head comparison of different prophylaxis strategies

- Prophylaxis with oral ganciclovir resulted in a lower incidence of CMV infection compared to prophylaxis with acyclovir in two trials [43,54] and similar incidence of CMV infection/disease compared to Head-to-head comparison of different prophylaxis strategies. Prophylaxis with oral ganciclovir resulted in a lower incidence of CMV infection compared to prophylaxis with acyclovir in two trials [43,54] and similar

incidence of CMV infection/disease compared to prophylaxis with valganciclovir in two other trials [19,23],

- Another trial found no difference in the incidence of CMV infection/disease between prophylaxis with valganciclovir and with valganciclovir each given for three months [18]. With respect to prophylaxis stratified by route of administration, two studies reported no differences in the rates of CMV infection or disease between oral and intravenous ganciclovir use or between oral valganciclovir and intravenous ganciclovir.

Hematological adverse events

- Very few RCTs reported on hematological adverse events as a priori outcomes and across the studies that did, such data were reported inconsistently.
- Of the 12 studies of prophylaxis versus no prophylaxis, nine either did not report any hematological adverse events or reported no significant difference in overall adverse events between the groups.
- Of the other three studies, one reported similar proportions of KT recipients developed anemia and neutropenia with valganciclovir prophylaxis and with no prophylaxis.
- The other study reported a higher proportion of KT recipients with leukopenia in the oral ganciclovir prophylaxis group (16%) compared to no prophylaxis (9%).
- With respect to PET versus no PET, two studies reported that there was either a decrease in the dose of ganciclovir (in 77% of patients) or discontinuation of PET for 6-7 days to avoid leukopenia or neutropenia.
- In comparisons of prophylaxis and PET, the occurrence of anemia and thrombocytopenia did not appear to substantially differ between the treatment groups.
- However, compared to PET, prophylaxis recipients had a greater odds of leukopenia.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite demonstrated efficacy of prophylaxis/PET our findings highlight the potential need of a novel intervention with a better safety profile and perhaps improved outcomes.

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; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft nicht zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed für den Zeitraum von 2011 bis 2018

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 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 ist 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 $1000/\mu\text{l}$ 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 2×5 mg/kg/d i.v., dann weiter bis d+100 mit 1×5 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 Letermovir 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).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 08.05.2023

#	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 May 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 08.05.2023

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 metasyntes*[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 data

#	Suchfrage
	synthes*[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 synthes*[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 ("2018/05/01"[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 08.05.2023

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 ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.05.2023

- 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)
- 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: 09.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-alloge-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06.pdf.
 2. **Raval AD, Kistler K, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR.** Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Transplant Rev (Orlando)* 2021;35(1):100587.
 3. **Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisopon K, Ingsathit A, McKay GJ, et al.** Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int* 2021;34(12):2720-2734.
-
- [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>

Anhang

Raval AD et al., 2021 [2].

Antiviral treatment approaches for cytomegalovirus prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials

Table 1: Characteristics of included RCTs (N=30 studies)

Table 1 Characteristics of Included RCTs (N = 30 studies).							
Citation	Study Enrollment Years	Country	CMV Serostatus	Intervention	Comparator	N Total	N By Treatment
Antiviral Prophylaxis Vs. No Prophylaxis (n = 12)							
Rondeau, 1993 [55]	1990–1992	France	D+/R-	IVGC 5 mg/kg BD W2	–	32	17/15
Conti, 1994 [40]	1990–1992	US	D+/R-	IVGC 2.5 mg/kg W3	–	74	24/23/27
Conti, 1995 [35]	1992–1994	US	R+	IVGC 2.5 mg/kg W2 ^a	–	40	22/18
Leray 1995 [53]	1991–1994	France	D+/R-	IVGC 5 mg/kg BD W2	–	23	13/10
Pouteil-Noble, 1996 [56]	NR	France	All	IVGC 5 mg/kg W2 + ACY 3200 mg M3	–	50	24/26
Rostaing, 1994 [24]	1992–1993	France	R+	ACY 3200 mg M3	–	37	19/18
Kletzmayer, 1996 [29]	NR	Austria	D+/R-	ACY 800–3200 mg M3 ^b	–	32	22/10
Jiang, 1995 [42]	1990–NR	China	–	ACY 600–800 mg M3	–	66	33/33
Ahsan, 1997 [27]	1995	US	All	OGC 1500 mg M3	–	43	21/22
Brennan, 1997 [48]	NR	US	D+ or R+	OGC 3000 mg M3	–	42	19/23
Balfour, 1989 [51]	1985–1988	US	All	ACY 800–3200 mg M3	–	104	53/51
[Kin Fletcher, 1991 [34]]							
Lowance, 1999 [46]	1992–1996	US & Europe	D+ or R+	VACY 8000 mg M3	–	616	306/310
PET vs. No PET (n = 4)							
Brennan, 1997 [13]	1994	US	D+ OR R+	IVGC 5 mg/kg BD W3	–	36	15/21
[Kin: Shnitzler, 2000 [12]; Brennan, 1997 [41]]							
Yang, 1998 [22]	1993–1996	South Korea	D+/R+	IVGC 5 mg/kg BD W2	–	31	15/16
Sagedal, 2003 [52]	1998–2001	Norway	D+ OR R+	OGC 3000 mg M3	–	80	42/38
Hibberd, 1995 [36]	1990–1992	US	D+ OR R+	IVGC 2.5 mg/kg W2	–	113	64/49
Prophylaxis Vs. PET (n = 5)							
Jung, 2001 [37]	1999–2000	Germany	NR	OGC 3000 mg M3	OGC 3000 mg W2	70	34/36
Khouri, 2006 [38]	2003–2004	US	D+ OR R+	VGC 900 mg M3	VGC 1800 mg W3	98	49/49
Kliem, 2008 [31]	2000–2002	Germany	D+ OR R+	OGC 3000 mg M3	IVGC 5 mg/kg BD W2 PET followed by OGC 3000 mg WK2 PT	138	73/65
Reischig, 2012 [17]	2003–2006	Czech Republic	D+ OR R+	VACY 8000 mg M3	VGC 1800 mg W2	70	34/36
Kin Reischig, 2008 [20]							
[Kin Kielberger 2012 [33]; Reischig, 2017 [15]]							
Witzke, 2012 [49]	2006–2008	Germany/Austria	R+	VGC 900 mg M3	VGC 1800 mg W3+ VGC 900 mg M1	296	146/150
[Kin Witzke, 2018 [47]]							
Prophylaxis Vs. Prophylaxis (n = 9)							
Regimen A vs. B (n = 5)							
Flechner 1998 [43]	1996–1997	US	D+ or R+	OGC 500–1500 mg M3	ACY 800–3200 mg M3	101	40/39
Rubin, 2000 [54]	1996–1999	US	D+/R-	IVGC 5 mg/kg D10 + OGC 3000 mg M3	IVGC 5 mg/kg D10 + ACY 1200 mg M3	99	45/44
Reischig 2005 [19]	1999–2000	Czech Republic	D+ or R+	OGC 3000 mg M3	VACY 8000 mg M3	83	36/35/12
[Kin, Reischig 2002 [13]; Kielberger 2012 [33]]	2001–2003 ^c						
Reischig 2015 [18]	2007–2012	Czech Republic	D+ or R+	VGC 900 mg M3	VACY 8000 mg M3	119	60/59
[Kin Reischig 2011 [21]; Reischig, 2017 [15]]							
Pavlopoulou, 2005 [23]	1999–2000	Greece	All	OGC 3000 mg M3	VACY 9000 mg M3	83	40/43
Regimen A IV vs. Regimen A Oral (n = 2)							
Nafar 2005 [44]	2001	Tehran	D+/R+	OGC 3000 mg M3	IVGC 5 mg/kg W2	30	16/14
Said, 2007 [32]	NR	Kuwait	R+	VGC 900 mg 2 W VGC 900 mg 3 M	IVGC 5 mg/kg 2 W	110	23/46/41
Regimen A Standard-dose vs. Regimen A Low-dose (n = 1)							
Halim, 2016 [26]	2010–2013	Kuwait	R+	VGC 900 mg M6	VGC 450 mg M6	196	98/98
[Kin Gheith, 2017 [45]]							
Regimen A longer-duration vs. Regimen A shorter-duration (n = 1)							
Humar, 2010 [25]	NR	13 Countries	D+/R-	VGC 900 mg M6	VGC 900 mg M3	326	160/166
[Kin Humar, 2010 [28]; Kalil, 2011 [50]]							

Abbreviations: ACY = acyclovir; CMV = cytomegalovirus; IV = intravenous; IVGC = intravenous ganciclovir; IVIG = intravenous immune globulin; kg = kilogram; M = month; mg = milligram; OGC = oral ganciclovir; PET = preemptive therapy; PROPH = prophylaxis; PT = post-transplant; US = United States; VACY = valganciclovir; VGC = valganciclovir.

Footnotes: "None" group includes no therapy, deferred therapy, placebo, or IVIG.

^a Conti, 1995: this study describes the ganciclovir use as "preemptive" (both in the study title and methods); however, as described it appears to be prophylactic use since the ganciclovir was not initiated based on "CMV infection"; patients were R+ at the time of transplant and ganciclovir was initiated based on antilymphocyte antibody therapy not on CMV replication/infection indication.

^b Prophylaxis acyclovir 1 × 800 mg on the day of transplant, 2 × 800 mg on the first post-operative day and then, according to renal function, up to 4 × 800 mg/day for three months after transplantation until a diagnosis of CMV disease required treatment.

^c Reischig, 2005 [19]: After analysis of data from the first part of the study, enrollment of patients in the control group was stopped for ethical reasons, with additional patients (n = 45) randomized at a 1:1 ratio only to therapy with either ganciclovir or valganciclovir from January 2001 to January 2003.

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.: 2023-B-106

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie
Sachverständige	Prof. Dr. Peter Dreger, Heidelberg (DGHO, DAG-HSZT) Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg (DGHO, DAG-HSZT) Dr. Daniel Teschner, Würzburg (DGHO, DAG-HSZT) Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin (DGHO)
Datum der Erstellung	25. Juni 2023

Indikation
- Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung bei erwachsenen CMV-seronegativen Empfängern [R-] von CMV-seropositiven Spendern [D+] nach Nierentransplantation. - Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> CMV-Reaktivierungen und -Infektionen sind mit erhöhter Mortalität bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer allogenen Stammzelltransplantation assoziiert. Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst - adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus - prophylaktische Gabe von Letemovir bei CMV-seropositiven Pat. - prospektives mindestens wöchentliches Monitoring mittels CMV-PCR; bei klinisch relevanter Virämie präemptive Gabe von CMV-wirksamen Virostatika wie (Val)-Ganciclovir oder Foscarnet. <u>Fragestellung</u> Die Fragestellung hat sich seit unserer letzten Stellungnahme (2022-B-055) nicht grundlegend geändert.

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 [1]. Seropositive Pat. haben ein Risiko von 42–69% für das Auftreten einer CMV-Reaktivierung. Das Risiko einer CMV-Erkrankung ist am höchsten während der Phase der aktiven Immunsuppression in den ersten Monaten nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterokolitis, Retinitis, Enzephalitis oder Myelosuppression.

In einer Analyse des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* bei 9469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [2].

Früherer Standard war eine präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig behandelt werden [3, 4]. Die frühzeitige Therapie erfolgte mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet [5]. Allerdings ist die Gabe von (Val-)Ganciclovir mit einer klinisch relevanten und Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet, die Gabe von Foscarnet mit Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen.

Das hat sich Anfang 2018 durch die Zulassung von Letemovir geändert [6, 7, 8]. Letemovir, prophylaktisch bis Tag 100 nach allogener HSZT gegeben, führte etwa zu einer Drittelung der Rate an CMV-Reaktivierungen bei seropositiven Pat. und damit zu einer Reduktion der Pat. um etwa 50%, welche eine präemptive Therapie benötigten. In der Zulassungsstudie zeigte sich ein positiver Effekt für Letemovir sowohl bei Pat. mit hohem als auch bei Pat. mit niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung [9].

Letemovir wird bei allen seropositiven Pat. unter allogener Stammzelltransplantation prophylaktisch gegeben. Bei einer sehr seltenen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Letemovir bleibt das engmaschige Monitoring mittels PCR zur Detektion einer CMV-Virämie (präemptiver Ansatz). Im Falle einer behandlungspflichtigen CMV-Reaktivierung wird abhängig vom Nebenwirkungsprofil eine präemptive Therapie mit Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet eingeleitet. In der frühen Phase nach Transplantation (i. d. R. bis Monat 3) erfolgt bei noch instabiler Hämatopoese in Abhängigkeit von der Nierenfunktion tendenziell die intravenöse Applikation von Ganciclovir (eher myelotoxisch) oder Foscarnet (eher nephrotoxisch). Bei späteren CMV-Reaktivierungen, z. B. nach dem Absetzen von Letemovir, wird bei stabiler Hämatopoese regelhaft eine antivirale Therapie mit dem oral verfügbaren Valganciclovir initiiert, um eine stationäre Wiederaufnahme zu vermeiden. Nach Absetzen der Letemovir-Prophylaxe wird aufgrund der protrahierten CMV-spezifischen T-Zell-Rekonstitution unter Letemovir-Prophylaxe häufig eine verzögerte CMV-Reaktivierung beobachtet, so dass derzeit eine Verlängerung der Letemovir-

Prophylaxe über den Tag +100 hinaus bis Tag +200 geprüft wird. Hiervon profitieren ggf. auch Pat. mit akuter Graft-versus-Host Disease (GvHD) nach allogener HSZT, bei welchen die immunsuppressive Therapie nicht bis Tag +100 ausgeschlichen werden kann.

Zwischenzeitlich ist auch das oral verfügbare Maribavir (Livtency) für die Behandlung einer CMV-Infektion, welche auf eine oder mehrere Therapien nicht mehr anspricht oder bei Nachweis von Resistenzmutationen, zugelassen worden

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?

Letermovir wird über CYP3A metabolisiert und von OATP1B1/3 transportiert. Dadurch kann es zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wie Midazolam, Ciclosporin A, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, Amiodaron, Glibenclamid und anderen kommen. Hier ist eine Dosisanpassung oder ggf. der Wechsel auf eine präemptive Therapie indiziert. So wird unter der anfänglich üblichen gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin A die Dosis von Letermovir gemäß Zulassungstext auf 50% reduziert.

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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11428987/)
5. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M: How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 135(19):1619-1629, 2020. DOI: [10.1182/blood.2019000956](https://doi.org/10.1182/blood.2019000956)
6. 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)
7. 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/NEJMoa1707001](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707001)

[10.1056/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)

8. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML et al.: Letemovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 100(8):2087-2093, 2021. DOI: [10.1007/s00277-020-04362-2](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04362-2)
9. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 20:1703-1711, 2020. DOI: [10.1111/ajt.15764](https://doi.org/10.1111/ajt.15764)