

Zusammenfassende Dokumentation

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

Letermovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung,
Prophylaxe nach Nierentransplantation)

Vom 6. Juni 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH.....	38

5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	49
5.3	Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke	55
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin	60
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	70
D.	Anlagen	74
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	74
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Letermovir (Prevymis) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Letermovir:

Ganciclovir oder Valganciclovir

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz

4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

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

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurden die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie“ sowie zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert.

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Letermovir wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

In dieser Studie erhielten erwachsene CMV-negative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-positiven Spenderinnen/Spendern im Verhältnis 1:1 randomisiert Letermovir (N = 301) bzw. Valganciclovir (N = 300). 15 der Studienteilnehmenden erhielten eine Dosis der Studienmedikation, wurden aber für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt, da in einer Kontrolluntersuchung, deren Ergebnis erst nach der Randomisierung vorlag, eine CMV-Virämie bereits zu Studienbeginn festgestellt wurde. Die FAS-(full analysis set)-Population setzt sich somit aus 586 (Letermovir: N = 289; Valganciclovir: N = 297) Patientinnen und Patienten zusammen. Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen beruhen auf der All-Participants-as-Treated-Population (Letermovir: N = 292; Valganciclovir: N = 297).

Zulassungsgemäß begann die Behandlung zwischen dem Tag der Transplantation und bis zu 28 Tage nach der Transplantation und erfolgte bis 28 Wochen nach der Transplantation. Im Interventionsarm wurde zusätzlich Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen verabreicht. Obwohl

in der S2k-Leitlinie² keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Transplantatverlust

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

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

Schwere CMV-Erkrankung und Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt schwere CMV-Erkrankung ist definiert als erneute Hospitalisierung aufgrund von CMV- Erkrankungen nach der initialen Entlassung aus dem Krankenhaus (Rehospitalisierung). Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten ist grundsätzlich patientenrelevant. Zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

CMV-Endorganerkrankung

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

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

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

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

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

Lebensqualität

SF-36v2

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Gesamtbewertung

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Tab: 1. Mai 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	29. April 2024 14. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Letermovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplantation)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 01.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Letermovir gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Letermovir

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT 06.09.2024 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ganciclovir oder Valganciclovir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Valganciclovir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-137) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail Nachteil bei allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MK-8228-002: RCT, Vergleich von Letemovir vs. Valganciclovir, Behandlung bis Woche 28 nach Nierentransplantation, Beobachtung bis Woche 52 nach Nierentransplantation.

Mortalität

Endpunkt	Letemovir		Valganciclovir		Letemovir vs. Valganciclovir
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamt-mortalität bis Woche 52	289	4 (1,4)	297	3 (1,0)	1,41 [0,32; 6,33]; 0,651

Morbidität

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir
	N ^{a,b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a,b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Morbidität bis Woche 52					
Transplantatverlust	289	2 (0,7)	297	6 (2,0)	0,37 ^d [0,09; 1,51]; 0,167
schwere CMV-Erkrankung	289	35 (12,1)	297	34 (11,4)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,796
Gesamthospitalisierung	289	127 (43,9)	297	151 (50,8)	0,87 [0,73; 1,03]; 0,098
CMV-Endorganerkrankung ^e	289	6 (2,1)	297	1 (0,3)	4,42 ^d [0,99; 19,61]; 0,051
NODAT ^f	289	18 (6,2)	297	20 (6,7)	0,92 [0,50; 1,69]; 0,782
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Verbesserung) ^g	284	100 (35,2)	294	98 (33,3)	1,06 [0,84; 1,32]; 0,639

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52)					
körperlicher Summenscore (PCS) ^h	284	120 (42,3)	292	101 (34,6)	1,22 [0,99; 1,50]; 0,061
psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	284	33 (11,6)	292	44 (15,1)	0,77 [0,51; 1,18]; 0,227
körperliche Funktionsfähigkeit	284	136 (47,9)	292	141 (48,3)	0,99 [0,84; 1,17]
körperliche Rollenfunktion	284	125 (44,0)	292	118 (40,4)	1,09 [0,90; 1,32]
körperlicher Schmerz	284	119 (41,9)	292	106 (36,3)	1,15 [0,94; 1,41]

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	284	88 (31,0)	292	74 (25,3)	1,22 [0,94; 1,59]
Vitalität	284	115 (40,5)	292	99 (33,9)	1,19 [0,96; 1,48]
soziale Funktionsfähigkeit	284	88 (31,0)	292	83 (28,4)	1,09 [0,85; 1,40]
emotionale Rollenfunktion	284	64 (22,5)	292	60 (20,5)	1,10 [0,80; 1,50]
psychisches Wohlbefinden	284	69 (24,3)	292	67 (22,9)	1,06 [0,79; 1,42]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^j
Nebenwirkungen (bis Woche 30)					
UEs (ergänzend dargestellt)	292	271 (92,8)	297	276 (92,9)	–
SUEs	292	106 (36,3)	297	113 (38,1)	0,95 [0,77; 1,18]; 0,661
Abbruch wegen UEs	292	12 (4,1)	297	40 (13,5)	0,31 [0,16; 0,57]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse (bis Woche 30)					
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	292	13 (4,5)	297	4 (1,4)	3,31 [1,09; 10,02]; 0,025

1. a. Full-Analysis-Set-Population, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfänger zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) detektierbar war.
2. b. Endpunkte der Kategorie Morbidität (außer Gesundheitszustand): fehlende Werte wurden mittels dem „Observed Failure“-Ansatz ersetzt.
3. c. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nichtgabe), p-Wert aus Wald-Test.
4. d. Peto-Odds Ratio (bei Ereignisanteilen von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)
5. e. Es sind folgende Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Pneumonie, je in Verbindung mit einem CMV-Nachweis und durch ein verblindetes Clinical Adjudication Committee bestätigt
6. f. Definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO- (World Health Organisation)- und ADA-(American Diabetes Association)-Richtlinien.
7. g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.
8. h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70).
9. i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70).
10. j. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert, p-Wert aus Wald-Test

Verwendete Abkürzungen:

CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; PCS: Physical Component Summary; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

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

ca. 320 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Letermovir	33 600,56 € - 76 365,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ganciclovir	8 100,96 € - 11 862,12 €
Valganciclovir	3 652,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.09.2024 B3

(<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.

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 zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplan



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplantation)

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 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-999)

Modul 1

(PDF 421,78 kB)

Modul 2

(PDF 342,86 kB)

Modul 3A

(PDF 951,63 kB)

Modul 4A

(PDF 3,18 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 1,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1034/>

15.03.2024 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Letermovir (Prevymis)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene, CMV-seronegative Empfänger [R-] nach Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spendern [D+], für die eine Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Letermovir:

- Ganciclovir oder Valganciclovir

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 724,84 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 277,76 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-999*). 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 Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplan

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, Berlin	02.04.2024
Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke, Klinik für Infektiologie, Essen	04.04.2024
Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin, Mitglied in der Kommission Niere der Deutschen Transplantationsgesellschaft DTG	05.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024

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. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Brüning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Seddiqzai	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin						
Fr. Biebornick	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	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)
Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für eine wirksame Cytomegalievirus (CMV)-Prophylaxe mit einem verbessertem Sicherheitsprofil ohne Risiko einer Myelo- (z. B. Leukopenie und/oder Neutropenie) und Nephrotoxizität. Bisher erschwerten diese Nebenwirkungen von antiviralen Medikamenten die CMV-Prophylaxe von immunsupprimierten Nierentransplantat-Empfänger:innen. Eine Leukopenie und/oder Neutropenie hat in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl therapierelevant als auch patientenrelevant sind. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schwellenwerte stellen essenzielle Parameter für Therapieentscheidungen und den Erfolg einer Transplantation dar, da Leukopenien und/oder Neutropenien bei Empfänger:innen eines Nierentransplantats mit einem erhöhten Risiko für Dosisanpassungen und Therapieabbrüche der begleitenden Immunsuppression oder der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir assoziiert sind (1). Bei Leukopenien und/oder Neutropenien mit CTCAE Schweregrade 3 und 4 ist das Risiko von opportunistischen Infektionen, Hospitalisierung, Abstoßung und Transplantatverlust erhöht. In einem früheren Nutzenbewertungsverfahren stuft der G-BA eine Neutropenie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 aufgrund der direkten und unmittelbaren Konsequenzen als patientenrelevant ein (2). Die Studie MK-8228-002 belegt die Vorteile von Letermovir im Sicherheitsprofil. Es wurde festgestellt, dass in der Studie signifikant	Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der RCT MK-8228-002 vor, in der Letermovir mit Valganciclovir verglichen wurde. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weniger schwerwiegenden und schweren Leukopenien und/oder Neutropenien bei der Verabreichung von Letermovir auftraten. Bei gleichzeitig sehr guter Wirksamkeit erfüllt Letermovir die Erwartungen an eine neue Prophylaxe-Option mit einem verbessertem Sicherheitsprofil sehr gut.	Letermovir gegenüber Valganciclovir ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.
Die Behandlung von Leukopenien und/oder Neutropenien geht oftmals einher mit dem Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) (1). Die Gabe von G-CSF zieht ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung nach sich. Eine Vermeidung der G-CSF-Gabe reduziert somit das Risiko der Transplantatabstoßung und ist im Sinne der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) als eine Verbesserung des Gesundheitszustands anzusehen (3). Zudem werden durch die Vermeidung der G-CSF-Gabe auch die entsprechenden Nebenwirkungen vermieden, u. a. sehr häufig Übelkeit und Erbrechen bzw. häufig Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Alopezie (4).	Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Letermovir gegenüber Valganciclovir ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.
Valganciclovir ist gegen alle humanpathogenen Herpesviren wirksam, Letermovir wirkt spezifisch gegen das CMV (1). Daher wurde die Gabe von Aciclovir als medikamentöse Prophylaxe von Herpes Simplex Virus (HSV)- und Varizella Zoster Virus (VZV)-Infektionen aufgenommen. Die in der Studie MK-8228-002 eingesetzte Dosierung von 400 mg/bid Aciclovir zur HSV- und VZV-Prophylaxe hat keinen Einfluss auf CMV-Infektionen. Aciclovir ist nicht zugelassen für die Prophylaxe von CMV-Infektionen (5).	Im Interventionsarm wurde zusätzlich Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen verabreicht. Obwohl in der S2k-Leitlinie

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Wirksamkeit und Sicherheit, inklusive der signifikanten Reduzierung von Leukopenien und/oder Neutropenien, können eindeutig der CMV-Prophylaxe mit Letemovir zugeschrieben werden. In der Gesamtschau unter Betrachtung der Studie MK-8228-002 ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letemovir gegenüber Valganciclovir.	keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.24 Zeilen 26-30	Anmerkung: „Die vom pU gewählte Operationalisierung in Modul 4 A weicht von der im Studienprotokoll geplanten Operationalisierung ab, bei der die Komponente eGFR < 60 ml/min/1.73m² bis Woche 28 nach Transplantation nicht enthalten ist. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und wird vom pU nicht begründet.“ MSD Position: Eine Überprüfung des supplementary statistical analysis plan (sSAP) zum Studienprotokoll 8228-002-05 ergibt, dass die Einzelkomponente (des Endpunkts Dysfunktion und/oder Abstoßung des Transplantats) eGFR < 60 ml/min/1.73m² bis Woche 28 als Komponente des Endpunktes Dysfunktion und / oder Abstoßung des Transplantats enthalten ist (6).	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird der Endpunkt Transplantatverlust berücksichtigt. Diejenigen Komponenten des kombinierten Endpunktes „Dysfunktion/Abstoßung des Transplantats“, die allein auf einer Veränderung der glomerulären Filtrationsrate beruhen, werden nicht als unmittelbar patientenrelevant betrachtet.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Im Studienprotokoll ist die Komponente eGFR < 60 ml/min/1.73m² bis Woche 28 nach Transplantation enthalten. Das Vorgehen ist sachgerecht.	
Seite 1.25 Zeilen 8-10	Anmerkung: „In der Regel erfolgt aufgrund einer festgestellten akuten Abstoßung eine adäquate Therapie der Patientin bzw. des Patienten, deren Ziel der Erhalt des Transplantats ist. Die Vermeidung dieser anschließenden Therapie ist nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.“ MSD Position: Die Einzelkomponente (des Endpunkts Abstoßung und/oder Dysfunktion des Transplantats) Akute Nierentransplantatabstoßung, angeregt unter anderem durch eine CMV-Erkrankung, kann für Patient:innen zu schweren Komplikationen und einem möglichen Verlust des Transplantats führen (7).	Für die Bewertung des Zusatznutzens wird der Endpunkt Transplantatverlust berücksichtigt. Die mit der Komponente „akute Nierentransplantatabstoßung“ erfassten Effekte (Nebenwirkungen der Therapie der akuten Abstoßung und Transplantatverlust) werden durch weitere Endpunkte abgebildet.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Eine akute Abstoßung des Transplantats geht mit spürbaren Symptomen für die Patient:innen einher und wird daher als patientenrelevant angesehen.	
Seite I.27 Zeile 32-34	Anmerkung: „In der vorliegenden Situation wäre es sachgerecht, nur Ereignisse herauszurechnen, die eindeutig einer CMV-Infektion zugeordnet werden können (z. B. die PTs Zytomegalievirus Infektion, Cytomegalievirus hepatitis etc.).“ MSD Position: Für die Hauptanalysen werden die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, die krankheitsbezogene Ereignisse und/oder die bereits im Dossier ausgewerteten Morbiditätsendpunkte, ausgeschlossen. Dabei kann Fieber nicht eindeutig einer CMV-Infektion zugeordnet werden.	In der Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurden Ereignisse, die der CMV-Infektion zuzuordnen wären, nicht ausgeschlossen, da sie nur einen vernachlässigbaren Anteil aller aufgetretenen Ereignisse ausmachen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die herausgerechneten Ereignisse zu den Auswertungen der Nebenwirkungen sind medizinisch begründbar und somit sachgerecht.	
Seite I.30 Zeilen 4-13	Anmerkung: „Die nachträgliche Umrechnung von (einzelnen) Laborwerten in CTCAE-Schweregraden erlaubt kein vollständiges Bild der im Studienverlauf aufgetretenen Nebenwirkungen. Zum einen werden die Laborparameter nur zu bestimmten Visiten und nicht wie Nebenwirkungen kontinuierlich erhoben, zum anderen werden Nebenwirkungen, die nicht auf systematisch erfassten Labor- oder Vitalparametern beruhen, in einer solchen post hoc Analyse nicht abgebildet. Es handelt sich somit um eine selektive Betrachtung von Ereignissen, dieses Vorgehen ist daher nicht sachgerecht. Unabhängig von dieser selektiven und damit nicht sachgerechten Betrachtung werden nur Ereignisse bis Woche 30 dargestellt, obwohl eine Erhebung dieser Laborparameter bis Woche 52 geplant war.“	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MSD Position: Eine Kategorisierung der Laborwerte ist begründet durch das Vorgehen des National Institute of Health (NIH), bei dem die CTCAE-Schweregrade bestimmten Schwellenwerten zugeordnet werden (8). Das CTCAE Schweregrade-System wird vom G-BA sowohl als therapie relevant als auch patientenrelevant angesehen (2). Dabei geht ein Herabfallen der Zellzahlen auf < 2000 Leukozyten (White blood cells; WBC (Weiße Blutkörperchen); Zellen/μl) bzw. < 1000 Neutrophile (absolut neutrophil count; ANC (absolute Neutrophilenzahl); Zellen/μl) mit schweren Konsequenzen, wie ein erhöhtes Risiko von opportunistischen Infektionen, Hospitalisierung, Abstoßung und Transplantatverlust einher und ist damit als patientenrelevant anzusehen. Außerdem stellen diese essenziellen Parameter für den Erfolg einer Transplantation eine wichtige Behandlungsentscheidungen dar. Eine Erhebung fand in der Studie MK-8228-002 zu den Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 und 32 nach Transplantation statt.	Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse wurden die Daten zu Woche 30 nach Transplantation, d.h. mit einer Nachbeobachtung von 2 Wochen nach Therapieende, herangezogen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Sowohl die Auswertungen der Leukopenie und/oder Neutropenie nach PT, als auch die Auswertungen nach den Laborwerten entsprechen der G-BA VerfO und sind daher als Verbesserung des Gesundheitszustandes anzusehen. Der Endpunkt Leukopenie und/oder Neutropenie ist als patientenrelevant anzusehen (3).	Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Literaturverzeichnis

1. Cheplapharm. Fachinformation Valcyte® Filmtabletten. 2022.
2. G-BA. Eribulin - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2015.
3. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2009.
4. KBV. Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren. Kassenärztliche Bundesvereinigung; 2009.
5. Ratiopharm. Fachinformation Aciclovir-ratiopharm® Tabletten. 2020.
6. MSD. Hinweise Studienbericht. MSD Sharp & Dohme GmbH; 2023.
7. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. Rev Infect Dis. 1990;12 Suppl 7:S754-66.
8. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2009.

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 Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben [D+/R-] (2). Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel Maribavir (Livtency®) 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. Somit überlappen sich die therapeutischen Gebiete von Letermovir und Maribavir. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt (3). Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG (1) für den Wirkstoff Letermovir.	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)
<u>Allgemeine Anmerkungen zu dem Endpunkt Transplantatverlust</u> In der Behandlung der CMV steht die Vermeidung des Transplantatverlusts an erster Stelle, daher ist zu erwarten, dass keine signifikanten Unterschiede in der Studie zum Endpunkt Transplantatverlust gezeigt werden konnten. Das IQWiG argumentiert, dass eine relative Verschlechterung der eGFR von mindestens 20% nicht automatisch zu einer spürbaren Verschlechterung der Nierenfunktion führt (1). Allerdings stellt sich die Frage, ob eine spürbare Verschlechterung nicht bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Nierenerkrankung darstellt, bei dem eine Intervention bereits zu spät erfolgen würde.	Diejenigen Komponenten des kombinierten Endpunktes „Dysfunktion/Abstoßung des Transplantats“, die alleinig auf einer Veränderung der glomerulären Filtrationsrate beruhen, werden nicht als unmittelbar patientenrelevant betrachtet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.9, 3ff	<i>IQWiG:</i> <i>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt.</i> Anmerkung: Takeda verweist auf das Verfahren D-342 für Patienten nach Stammzelltransplantation. Dort stellte der G-BA in den Tragenden Gründen (4) das Fehlen einer Rationale für geschlechtsspezifische Effekte fest, sodass eine Subgruppenbildung für das Merkmal Geschlecht nicht sachgerecht ist. Vorgeschlagene Änderung:	Für den Endpunkt Therapieabbruch liegt eine Effektmodifikation auf Basis des Merkmals Geschlecht vor. Der statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich nur beim männlichen Geschlecht. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Stellungnehmer: *Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Heranziehung des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ für die Nutzenbewertung auf Basis der gesamten Studienpopulation ohne die Betrachtung von Subgruppen.	beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

Literaturverzeichnis

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

5.3 Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

Datum	04.04.2024
Stellungnahme zu	Letermovir (Previmys)
Stellungnahme von	<i>Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Zu I.7. der IQWiG Nutzenbewertung: Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit In dem Abschnitt wird seitens der IQWiG die Aussagesicherheit der Studienergebnisse durch die begleitende Aciclovir Therapie in Frage gestellt. Dadurch könnten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte ausgesprochen werden. Die an Studienkonzeption beteiligten deutschen Transplantationszentren hatten sich bei der Diskussion des Studienprotokolls gegen den Einsatz von Aciclovir ausgesprochen, dies war aber durch die internationalen Teilnehmer (USA, FDA Vorgabe) nicht umzusetzen gewesen. Aus deutscher Sicht ist eine Aciclovir Prophylaxe (von HSV und VZV) nicht zwingend notwendig gewesen. Der zusammenfassenden Einschätzung zur Aussagesicherheit durch das IQWiG möchte ich widersprechen. Aus infektiologisch-	Im Interventionsarm wurde zusätzlich Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen verabreicht. Obwohl in der S2k-Leitlinie keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pharmakologischer Sicht ist nicht von einer relevanten CMV Wirksamkeit bei der eingesetzten niedrigen Aciclovir-Dosis auszugehen. Diese wird vom IQWiG im Abschnitt Limitationen der Studie MK-8228-002 (I.7.) unter Bezugnahme auf eine Einschätzung der EMA selbst angeführt, umso mehr verwundert die Schlußfolgerung in dem darunter liegenden Abschnitt. Vorgeschlagene Änderung: Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit: Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse nicht eingeschränkt. Obwohl im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Letemovir eine Behandlung mit Aciclovir zur Prophylaxe einer HSV- und VZV-Infektion über den gesamten Behandlungszeitraum von 28 Wochen erhielten, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie MK-8228-002 im Wesentlichen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Eine relevante Einschränkung in Bezug auf die Aussagesicherheit der dargestellten Endpunkte kann deshalb nicht festgestellt werden.	Obwohl in der S2k-Leitlinie keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet. Insgesamt ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin

Datum	<< 04.April.2024>>
Stellungnahme zu	<< Letermovir / Prevymis>>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Klemens Budde/Charité Universitätsmedizin Berlin, Mitglied in der Kommission Niere der Deutschen Transplantationsgesellschaft DTG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
potentielles Verzerrungspotential der Studie MK-8228-002 Als Teilnehmer an der Phase III Studie sehe ich kein relevantes Verzerrungspotential durch die Verwendung von Aciclovir im Letermovirarm. Wie vom IQWiG ausgeführt hat Aciclovir in der verabreichten Dosierung keine CMV Aktivität, was sich mit der Einschätzung der EMA deckt (siehe Referenzen 9 und 10). Die Zoster Prophylaxe mit Aciclovir wird in vielen deutschen Zentren routinemäßig bei den Patienten mit einer präemptiven CMV Therapie durchgeführt und entspricht den 3. internationalen Konsensus Richtlinien zum CMV Management nach solider Organtransplantation von 2018 (Kotton CN et al Transplantation 2018; 900-938: <i>Patients managed with the preemptive approach should receive oral acyclovir (or similar) for the prevention of disseminated herpes simplex infections</i>). Da an der Internationalen Konsensus Konferenz auch führende deutsche Experten beteiligt waren gehe ich davon aus, daß die Internationalen Richtlinien zum CMV Management von 2018 nicht nur an der Charité sondern in vielen deutschen Transplantationszentren Standard sind. Zudem ist darauf hinzuweisen, daß mit der Charité, Hannover und Essen die drei größten deutschen Nierentransplantationsprogramme an der Studie teilgenommen haben und dabei Aciclovir gemäß den internationalen Konsensus Richtlinien zur Prophylaxe der Zosterinfektion in der Frühphase nach Nierentransplantation eingesetzt haben.	Im Interventionsarm wurde zusätzlich Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen verabreicht. Obwohl in der S2k-Leitlinie keine Standardprophylaxe von HSV und VZV empfohlen wird, wird dieses Vorgehen auf Basis der Aussagen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als mögliches Vorgehen gewertet.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist wichtig darauf hinzuweisen, daß die Zosterprophylaxe mit Aciclovir in der Studie dosisadaptiert nach Nierenfunktion erfolgte. Bei der Durchführung der Studie wurde auf korrekte Dosierung auch des Aciclovirs großen Wert gelegt. Die Fachinformation von Letemovir bezieht sich aktuell auf die Zulassung zur Prophylaxe nach Knochenmarkstransplantation und könnte ggf. entsprechend angepasst werden. Zusammenfassend sehe daher kein relevantes Verzerrungspotential für diese sehr hochwertige Phase III Studie, die aus meiner Sicht vollumfänglich den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt.	
Patientenrelevanz und klinische Relevanz einer Leuko- oder Neutropenie Aus klinischer tätiger Arzt halte ich das signifikant vermehrte Auftreten von Leuko- und Neutropenien unter Valganciclovir für ein relevantes und insbesondere auch patientenrelevantes Problem. Begründung: Leuko- und Neutropenien, die als UE von den verblindeten Prüfarzten gemeldet wurden, traten im Letemovirarm signifikant weniger auf (Leucopenia 11,3% vs. 37.0%; Neutropenia 2.7% vs. 16.5%). Bei der Bewertung als UE haben die Prüfarzte somit die Leuko- oder Neutropenie als klinisch relevantes Problem dokumentiert. Die ausgeprägte Knochenmarkstoxizität von Valganciclovir ist in der Fachinformation gut dokumentiert und als relevante Nebenwirkung insbesondere bei Patienten mit weiteren potentiell knochenmarkstoxischer Begleitmedikation oder	Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Im

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorerkrankungen wichtig. Bei ausgeprägter Neutropenie $<0,5/\text{nl}$ ist die Behandlung mit Vaganciclovir laut Fachinformation kontraindiziert. Allein diese Tatsache belegt die Relevanz der potentiellen Knochenmarkstoxizität von Valganciclovir für den Arzt und Patienten. Die Fachinformation empfiehlt explizit die Überwachung des Blutbildes und ggf. darauf mit einer Therapieunterbrechung oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren zu reagieren. Aus transplantationsmedizinischer aber auch aus Patientensicht ist die Vermeidung einer potentiellen Nebenwirkung, die offenkundig stark mit Valganciclovir assoziiert ist, durch mögliche Alternativen zunächst einmal ein Gewinn. Zudem ist eine Leukopenie ein klinisch relevanter Parameter, der unmittelbare klinische Auswirkungen für den Patienten und das Gesundheitssystem hat. In unserer eigenen Analyse (Rissling O et al Clinical Kidney Journal 2018; 11: 564-573) ermittelten wir bei 166 von 637 nierentransplantierten Patienten, die eine Valganciclovir Prophylaxe erhielten eine Leukopenie von im Median 4 Tagen. Als Konsequenz erfolgte in 32-34% eine Reduktion von dem Basisimmunsuppressivum Mycophenolat, in 5-7% eine Reduktion der Valganciclovirdosis, in 6-13% eine Beendigung der Valganciclovirprophylaxe und in 21% eine gleichzeitige Reduktion von Mycophenolat und Valganciclovir. Bei ca. einem Drittel erfolgten zunächst weitere Kontrollen. Bei alle Patienten mit Leukopenie ist natürlich ein zusätzliches enges Monitoring mit regelmäßigen Kontrollterminen obligat. Aus Angst vor Nebenwirkungen (wie Abstoßung) und aus Kostengründen erfolgte nur bei vereinzelten Patienten an der Charité eine G-CSF Gabe.	Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Der Vorteil zeigt sich nur in der Subpopulation der Männer, nicht jedoch für die Subpopulation der Frauen. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere publizierten Erfahrungen zeigen somit eindeutig die klinische Relevanz einer Leukopenie für den Patienten, da dies neben den notwendigen vermehrten Verlaufskontrollen (mit Ambulanzbesuchen, Blutabnahmen, Fahrtkosten und weiteren Unannehmlichkeiten) häufig mit einer Reduktion der Immunsuppression verbunden ist. Mehrere Analysen beschreiben die ungünstigen Effekte einer Dosisreduktion von Mycophenolat nach Nierentransplantation (Glander P et al. Am J Transplant. 2004 Dec;4(12):2045-51; Cooper M et al Transplant Rev (Orlando). 2012 Oct;26(4):233-40.; Bergan S et al. Ther Drug Monit. 2021 Apr 1;43(2):150-200). In einer kürzlich veröffentlichten Analyse der Lebensqualität nach Nierentransplantation (Girardin FR et al. Front Pharmacol. 2023 Apr 27;14:1040584) hatten die Patienten die einen Wechsel der Basisimmunsuppression benötigten, eine schlechtere Lebensqualität als die Patienten bei denen im ersten Jahr die Basisimmunsuppression beibehalten werden konnte. Weiterhin stellt ein vorzeitiger Therapieabbruch ein unmittelbares klinisches Problem für den Arzt und Patienten dar und ist somit zumindest für die betroffenen Patienten ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Letermovir Studie MK-8228-002 kam es nicht nur zu signifikant weniger Therapieabbrüchen aufgrund von UEs (4.1% vs. 13.5%) sondern auch zu signifikant weniger Therapieabbrüchen aufgrund Medikamenten-assoziierten UEs (2.7% vs. 8.8%). Interessant war ferner, daß auch die Medikamenten-assoziierten UEs (19.9% vs. 35%) und medikamenten-assoziierten SUEs (1.4% vs. 5.1%) im Letermovirarm signifikant niedriger waren. Aus meiner Sicht, und aus den Erfahrungen im Zulassungsprozeß	Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Der Vorteil zeigt sich nur in der Subpopulation der Männer, nicht jedoch für die Subpopulation der Frauen.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit anderen Medikamenten begründet die geringere Zahl von Therapieabbrüchen einen klaren potentiellen Zusatznutzen. Die klinischen Langzeitfolgen der Leuko- oder Neutropenie nach Nierentransplantation sind bisher nur wenig beforscht worden. In einer Analyse von US-Registerdaten hatten Hurst FP et al (Transplantation. 2011 Jul 15;92(1):36-40) bereits ein erhöhtes Risiko für den Transplantatverlust bei Neutropenie (6043 von 41705 Patienten (14.5%) nach Nierentransplantation beschrieben. Brar S et al. (Clin Transplant 2022 Apr; 36(4):e14583) beobachtete bei 208 von 572 (36.3%) nierentransplantierten Patienten in San Franzisko eine Neutropenie (<1/nl). Patienten mit Neutropenie hatten wie an der Charité häufiger Valganciclovir oder Mycophenolat Dosisreduktionen sowie ein erhöhtes Risiko für Rejektion und Hospitalisierung. Eine systematischen Literaturrecherche (Ravel AD, et al. Transpl Infect Dis. 2023;25:e14000) lieferte weitere Evidenz für die Häufigkeit, Risikofaktoren und Konsequenzen einer Leuko- oder Neutropenie. Neben der häufigen Dosisreduktion von Mycophenolat kommt es in vielen Studien zur Reduktion oder Therapiebeendigung von Valganciclovir und in vielen Zentren zum Einsatz von G-CSF. Mehrere Studien deuten zudem auf ein ungünstiges Langzeitergebnis nach stattgehabter Leukopenie mit vermehrten Abstoßungen, Infekten und möglicherweise Transplantatverlust. Allein der vermehrte Einsatz von G-CSF, einem teuren und potentiell nebenwirkungsbehafteten Medikament, bei Patienten mit Leuko- oder Neutropenie zeigt das Dilemma der Transplantationsmediziner bei Auftreten einer Leuko- oder Neutropenie an. In der verblindeten	In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassungsstudie MK-8228-002 erhielten 1.7% der Patienten unter Letermovir G-CSF, in der Kontrollgruppe mit Valganciclovir jedoch 7.1%. In einer Analyse aus Freiburg (Schneider J et al. Int J Organ Transplant Med. 2021; 12(2): 1–8.) wird auf ein möglicherweise erhöhtes Rejektionsrisiko bei Verwendung von G-CSF nach Nierentransplantation hingewiesen, wobei die Datenlage dazu uneinheitlich ist. Während einige Fallberichte und Fallserien auf eine erhöhtes Rejektionsrisiko hinweisen, andere keinen Effekt von G-CSF auf das Langzeitoutcome nachweisen konnten, zeigen die US-Registerdaten von Hurst FP et al (Transplantation. 2011 Jul 15;92(1):36-40) eher einen günstigen Effekt bei Verwendung von G-CSF zur Therapie der Leukopenie auf den weiteren Langzeiterfolg nach Nierentransplantation. Unbestritten sind die zusätzlichen Kosten von G-CSF und die Tatsache, daß Ärzte offensichtlich eine Leuko- oder Neutropenie als klinisch relevant ansehen, wenn sie zusätzliche Medikation zur Therapie der Leukopenie verordnen. Zudem ist die zusätzliche Gabe eines Medikamentes wie G-CSF zur Therapie der Leuko- oder Neutropenie offensichtlich für die betroffenen Patienten unmittelbar patientenrelevant. Aus den oben genannten Gründen, sehe ich eine Leuko- oder Neutropenie nicht als einen wenig relevanten Biomarker an, sondern als einen wichtigen Sicherheitsparameter, der explizit für die Behandlung mit Valganciclovir zur Therapieüberwachung gefordert wird. Die aus der Leukopenie resultierenden zusätzliche Belastungen, Therapieabbrüche, Änderungen der Immunsuppression sind wie auch die Gabe zusätzlicher Medikamente wie G-CSF direkt für die betroffenen Patienten relevant. Leuko- oder Neutropenien sind als toxische Nebenwirkung von Valganciclovir gut belegt und mit erhöhten Kosten und potentiell negativen Langzeitfolgen	Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assoziiert. Bereits in dem Bewertungsverfahren von Maribavir wurde diskutiert, daß eine Reduktion bzw. Vermeidung von Knochenmarkstoxizität bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.	
Ein weiterer klinisch relevanter Nutzen besteht in der einfachen oralen Verabreichung von Letermovir, ohne Dosisanpassung bei Nierenfunktions-einschränkung. Valganciclovir muss nach Herstellerangaben bei Nierenfunktion reduziert werden. In der doppel-blinden doppel-dummy Letermovir Zulassungsstudie MK-8228-002 wurde eine hohe Zahl von Valganciclovir Dosisanpassungen beschrieben (Budde K et al. ESOT 2023, Poster 272 https://www.esotcongress.org/wp-content/uploads/2023/09/ESOT_Congress_2023_Abstract_book_18th_September.pdf). Dabei hatten ca. 40% der Patienten mehr als 4 notwendige Dosisanpassungen. Auch die Adhärenz war in der Valganciclovirgruppe schlechter. Während nur 1,3% der Letermovirgruppe eine Adhärenz unter 90% aufwiesen waren dies 22,5% in der Valganciclovirgruppe. In der Posthoc Analyse war die Adhärenz insbesondere bei Patienten mit niedriger Nierenfunktion in der Valganciclovirgruppe schlechter. Eigene Daten belegen die Probleme bei der korrekten Dosierung von Valganciclovir bei nierentransplantierten Patienten (Clin Kidney J. 2018 Aug;11(4):564-573.). An Tag 30 nach Transplantation erhielten bei der schnell wechselnden Nierenfunktion nur 137 der 609 Patienten (22,6%) eine korrekte Valganciclovirdosierung.	In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Letermovir. In der Gesamtabwägung wird der Vorteil, der ausschließlich im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet wird, nicht als ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch wenn dies trivial erscheinen mag ist es für den Arzt und den Patienten wichtig, wenn ein Medikament einfach zu dosieren ist. Hier bietet Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir einen klaren Vorteil.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klemens Budde

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

Literaturverzeichnis

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

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Leternovir (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 im neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Ganciclovir oder Valganciclovir fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da in der Gesamtsaldierung die Vorteile nicht die Nachteile überwiegen würden, obwohl sich bei zwei Endpunktkategorien Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen, dem lediglich ein Anhaltspunkt für negative Effekte bei einem Endpunkt der Kategorie Nebenwirkungen gegenübersteht. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen und verweist unter anderem auf die deutliche Reduzierung des Risikos für die Entstehung einer schweren Leukopenie und Neutropenie sowie für die Wiedereinweisung ins Krankenhaus.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

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-HSST Herr Professor Dr. Stelljes, für die Klinik für Infektiologie in Essen Herr Professor Dr. Witzke – er fehlt –, für Takeda Frau Biebernack 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-HSJT): 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 transplantationsspezifische 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 Letemovir ist, wenn Letemovir gescheitert ist, dann zwei Wochen nach Beobachtung. Das ist meine erste Frage. Wann beginnt man, wenn die Therapie, die Prophylaxe mit Letemovir, 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 Letemovir 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 Letermovir hatten – Das heißt, die Vergleichsgruppe ist im Prinzip schwierig. Sie haben Tag 100 plus Placebo-Folge versus Tag 100 plus Letermovir-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 Letermovir-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 Letermovir haben wir eine effektive Prophylaxe mit einem besseren Sicherheitsprofil. Von daher leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Valganciclovir bei der Nierentransplantation ab.

Im anderen Anwendungsgebiet, bei der allogenen Stammzelltransplantation bei CMV-positiven Spendern und CMV-negativen Empfängern: Wie gesagt, Letermovir 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 (highrisk: 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), Guanosinanalogue	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-analogue	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)