

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10623 Berlin

5. April 2024

**Stellungnahme zur  
erneuten Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Letermovir  
(CMV-Reaktivierung/Erkrankung,  
Prophylaxe nach Stammzelltransplantation,  
Überschreiten der Umsatzschwelle)**

**veröffentlicht am 15. März 2024  
Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003  
IQWiG Bericht Nr. 1745**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Letermovir (Premyvis®)
  - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - 4.2. Studien
  - 4.3. Endpunkte
    - 4.3.1. Mortalität
    - 4.3.2. Morbidität
      - 4.3.2.1. CMV-Erkrankung
      - 4.3.2.2. Lebensqualität
      - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
  - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Letemovir bei der allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle von 30 Mio € durchgeführt. Letemovir ist zugelassen zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und –Erkrankung bei erwachsenen, CMV-seropositiven Patientinnen und Patienten (Pat.) im Rahmen einer allo SZT. Im ersten Verfahren wurde ein nicht quantifizierbarer Nutzen festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Letemovir	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- CMV-Infektionen erhöhen die Morbidität und Mortalität bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Früherer Standard war eine präemptive Therapie auf der Basis eines PCR-basierten Monitorings. Die präemptive Therapie (im Regelfall Valganciclovir, Ganciclovir oder Foscarnet) ist in den ersten 3 Monaten häufig mit erheblichen Toxizitäten (z.B. Panzytopenie und /oder Nierenfunktionsverschlechterung) assoziiert, welche eine stationäre Behandlung nach Transplantation verlängern oder eine stationäre Wiederaufnahme erforderlich machen können. Aktueller Standard ist die prophylaktische Gabe von Letemovir bei CMV-seropositiven Pat.
- Dadurch hat diese erneute Nutzenbewertung entsprechend der gesetzlichen Vorgaben eine gewisse historische Bedeutung. Wir ergänzen die Bewertung durch aktuelle Daten zur Dauer der prophylaktischen Gabe von Letemovir.
- Grundlage der frühen und der erneuten Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MK-8228-001 zum Vergleich von Letemovir vs Placebo über 100 Tage bei CMV-seropositiven Pat. nach allo SZT. 490 Pat. wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert.
- Letemovir führte zu einer signifikanten Senkung der Rate an CMV-Infektionen (37,5 vs 60,6%) und war mit einer Senkung der Mortalität nach 24 Wochen assoziiert.
- In einer aktuell publizierten Studie mit Extension der Prophylaxe um weitere 100 Tage wurde die Rate von CMV-Infektion weiter gesenkt (3 vs 19%).
- Letemovir ist gut verträglich. In der Zulassungsstudie zeigten sich hinsichtlich der Nebenwirkungen im Vergleich zum Placebo keine signifikanten Unterschiede.
- Der IQWiG-Bericht erkennt den Nutzen durch Senkung der Infektionsrate und rechnet ihn gegenüber möglichen Nebenwirkungen auf. Diese überlappen mit Symptomen der CMV-Infektion und werden in der Auswertung nicht differenziert betrachtet.

Letemovir ist inzwischen fester Bestandteil einer Risiko-adaptierten CMV-Prophylaxe. Die Daten zur Wirksamkeit von Letemovir werden durch zwischenzeitlich publizierte Ergebnisse von Kohortenstudien, eine Metaanalyse und eine aktuell publizierte, weiterführende randomisierte Studie bestätigt.

## 2. Einleitung

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 9.469 Pat. erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [2].

## 3. Stand des Wissens

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

Das hat sich Anfang 2018 durch die Zulassung von 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 und mit Elektrolytstörungen einhergehend die intravenöse Applikation von Ganciclovir (eher myelotoxisch) oder Foscarnet (eher nephrotoxisch), welche im Regelfall stationär erfolgen muss. Bei späteren CMV-Reaktivierungen, z. B. nach dem Absetzen von Letemovir, wird bei stabiler Hämatopoese regelhaft eine antivirale Therapie mit dem oral verfügbaren Valganciclovir initiiert, um eine stationäre Wiederaufnahme zu vermeiden.

Daten der Zulassungsstudie zu Letemovir sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Letemovir zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CMV Infektion <sup>2</sup>	ÜLZ 24 <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ 48 <sup>4</sup> (HR <sup>4</sup> )
MK-8228-001 [7]	CMV seropositiv; keine CMV DNS nachweisbar	Placebo	Letemovir über 100 Tage	495 (2:1)	60,6 vs 37,5 <sup>5</sup>  p < 0,001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  0,57 <sup>7</sup>  p = 0,035	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  0,73 <sup>7</sup>  p = 0,124
MK-8228-040 [10]	CMV seropositiv	Placebo	Letemovir	220 (2:1)	19 vs 3 <sup>6</sup>		

	sitiv; nach Letermovir über 100 Tage		über weitere 100 Tage		p = 0,0005		
--	--------------------------------------	--	-----------------------	--	------------	--	--

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CMV Infektion – klinisch relevante Infektion, Woche 24 nach allo SZT, Rate in %; <sup>3</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Woche 24 nach allo SZT; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Woche 48 nach allo SZT; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

Letermovir wird oral oder intravenös appliziert. Standarddosis sind 480 mg. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A wird die Dosis auf 240 mg reduziert.

#### 4. Dossier und Bewertung von Letermovir

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Studienplanung war Placebo, da es damals keine anerkannte Therapie zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung gab.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der früheren und der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie MK-8228-001. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. In die Auswertung wurden 490 Pat. aufgenommen, bei denen Zeitpunkt des Studienbeginns keine CMV-DNS im peripheren Blut nachweisbar war. Pat. wurden im Verhältnis 2:1 für Letermovir versus Placebo randomisiert.

In der internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Nachfolgestudie MK-8228-040 wurde der Effekt einer Verlängerung der Therapie um weitere 100 Tage untersucht. Auch hier erfolgte die Randomisierung 2:1 zugunsten des Letermovir-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtmortalität war einer der explorativen Endpunkte von MK-8228-001. 24 Wochen nach der Transplantation fand sich ein signifikanter Unterschied bei den Todesfällen zugunsten von Letermovir (**9,8 vs 15,9%**; HR 0,57; p = 0,035). 48 Wochen nach der Transplantation bestand weiterhin ein Unterschied zwischen den Studienarmen (**18,8 vs 23,5%**; HR 0,73; p = 0,124).

###### 4. 3. 2. Morbidität

###### 4. 3. 2. 1. CMV Infektion

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Auftreten einer klinisch relevanten CMV-Infektion, definiert entweder als Auftreten einer CMV-Erkrankung oder einer CMV-Virämie, die zur Einleitung einer präemptiven, antiviralen Therapie führte.

Zum primären Endpunkt, 24 Wochen nach der allogenen Stammzelltransplantation, war der primäre Endpunkt bei **37,5%** der Patienten im Letermovir- und bei **60,6%** der Patienten im Placebo-Arm erreicht.

In der Extensionsstudie MK-8228-040 wurde bei 4 von 144 (**3%**) Pat. im Letermovir-Arm und bei 14 von 74 (**19%**) Pat. im Placebo-Arm eine klinisch relevante CMV-Infektion diagnostiziert [10].

#### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Symptomatik und Lebensqualität wurden in MK-8228-001 mittels der Fragebögen FACT-G und FACT-BMT erfasst. Hier zeigten sich leichte, aber nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

#### 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse aller in MK-8228-001 eingeschlossenen Pat. findet sich in Abbildung 1.

#### Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse in der Zulassungsstudie

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*				
Event	Letemovir Group (N=373)	Placebo Group (N=192)	Difference (95% CI)	P Value
	<i>number of patients with event (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Any adverse event	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07
GVHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96
Diarrhea	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77
Nausea	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49
Fever	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70
Rash	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87
Vomiting	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17
Cough	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25
Peripheral edema	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11
Fatigue	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49
Mucosal inflammation	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99
Headache	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15
Abdominal pain	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47
Acute kidney injury	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28
Decreased appetite	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74
Hypertension	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38
Constipation	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26

\* Shown here are adverse events of any severity that were reported in at least 10% of the patients through week 16 after transplantation. Differences were based on the method of Miettinen and Nurminen.<sup>27</sup> P values were calculated by a two-sided Fisher's exact test.

Es gab keine Nebenwirkungen, die häufiger im Letemovir- als im Placebo-Arm auftraten, auch die Rate von Studienabbrüche aufgrund von therapiebedinguten, unerwünschten Ereignissen war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es entsteht allerdings der Eindruck, dass Symptome der Grundkrankheit und/oder einer CMV-Infektion fachlich nicht sorgfältig von unerwünschten Ereignissen getrennt wurden. Das macht die ohnehin methodisch und inhaltlich schwierige Abwägung zwischen dem Gewinn von Letemovir durch Verhinderung von CMV-Infektionen und möglichen Schäden fragwürdig. Eine Beurteilung eines möglichen Schadens einer präemptiven Therapie mit Valganciclovir, Ganciclovir

oder Foscarnet, der insbesondere in der frühen Phase nach Transplantation klinisch höchst relevant sein kann, findet sich in der Bewertung nicht. Ebenso wird die häufigere Verlängerung eines stationären Aufenthaltes oder erneute stationäre Aufnahmen im Rahmen der Behandlung der CMV-Infektion (mit i.v. Ganciclovir bzw. i.v. Foscarnet) und deren Komplikationen nicht adressiert.

## 5. Kombinationstherapie

Letermovir wird entsprechend der Zulassung in dieser Indikation regelhaft als Monotherapie eingesetzt.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

CMV-Infektionen waren über längere Zeit der Alptraum der Stammzelltransplanteure mit erheblichen Konsequenzen für die betroffenen Patienten. CMV-Reaktivierungen und -Erkrankungen führten sowohl zu schwerer Morbidität als auch hoher Mortalität, und waren damit wesentlich für die nicht-rezidiv-bedingte Sterblichkeit der allogenen Stammzelltransplantation mitverantwortlich.

Das Standard-Management zur Minimierung des CMV-Risikos umfasst gemäß den aktuellen Empfehlungen und Leitlinien:

- adäquate Spenderauswahl hinsichtlich des CMV-Serostatus
- prophylaktische Gabe von Letermovir 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.

Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Letermovir hat dieses Virustatikum zum festen Bestandteil des klinischen Managements gemacht. Die aktuell publizierten Daten zur Extension der Therapie auf 200 Tage bestätigen die hohe Wirksamkeit.

Allein die praktische Erfahrung zeigt, dass sich das post-Transplantationsmanagement in den ersten Monaten nach Transplantation von CMV-seropositiven Patienten unter Letermovirprophylaxe deutlich vereinfacht hat. Die weniger häufig notwendigen ambulanten Kontrollen/Therapien oder stationären Wiederaufnahmen wurden zwar bisher nicht systematisch untersucht, entsprechen aber ohne Frage der aktuellen klinischen Behandlungsrealität.

## 7. Literatur

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/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)
8. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML et al.: Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 100:2087-2093, 2021. DOI: [10.1007/s00277-020-04362-2](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04362-2)
9. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K et al.: Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant* 56:853-862, 2021. DOI: [10.1038/s41409-020-01082-z](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01082-z)
10. Vyas A, Raval AD, Kamat S et al.: Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis* 10:ofac687, 2022. DOI: [10.1093/ofid/ofac687](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac687)
11. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 20:1703-1711, 2020. DOI: [10.1111/ajt.15764](https://doi.org/10.1111/ajt.15764)
12. Russo D, Schmitt M, Pilorge S et al.: Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 11:E127-E135, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00344-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00344-7)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Matthias Stelljes (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Bereich KMT, Münster), Dr. Daniel Teschner (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für allogene Stammzelltherapien, Würzburg), Prof. Dr. Daniel Wolff (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie und Onkologie) und Prof. Dr. Robert Zeiser (Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Tumorimmunologie und Immunregulation, Universitätsklinikum Freiburg)*