

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Juni 2018

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

Letermovir

veröffentlicht am 15. Mai 2018

Vorgangsnummer 2018-02-15-D-342

IQWiG Bericht Nr. 627

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. Präemptive Therapie
 4. 3. 2. 2. CMV-Erkrankung
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Letermovir (Prevymis®) wird das erste Arzneimittel für Zytomegalievirus (CMV) - Infektionen bewertet. Letermovir ist zugelassen zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und –Erkrankung bei erwachsenen, CMV-seropositiven Patienten im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation. Letermovir hat einen Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen erheblichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Er listet in seiner Zusammenstellung positive Effekte bei der Morbidität, keine positiven oder negativen Effekte bei der Mortalität auf. Die Unterlagen zu den unerwünschten Wirkungen hält er für unvollständig. 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	Letermovir	erheblich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- CMV-Infektionen erhöhen die Mortalität bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Aktueller Standard ist eine präemptive Therapie auf der Basis eines PCR-basierten Monitoring.
- Letermovir ist ein neues Virustatikum. Basis der frühen Nutzenbewertung zur Wirksamkeit einer Letermovir-Prophylaxe ist eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei CMV-seropositiven Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation.
- Letermovir führt zu einer Senkung der Rate von CMV-Infektionen, sowohl bei Patienten mit hohem als auch bei niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung.
- Letermovir ist gut verträglich, im Vordergrund stehen gastrointestinale Nebenwirkungen.

Der Ersatz der präemptiven Therapie durch eine nebenwirkungsarme, effektive Prophylaxe ist ein bedeutsamer Schritt zu mehr Patientensicherheit. Letermovir ist die neue Basis einer Risiko-adaptierten CMV-Prophylaxe.

2. Einleitung

Zytomegalie-Virus (CMV) - Infektionen sind ubiquitär. Bei immunkompetenten Personen verlaufen sie weitestgehend asymptomatisch. Bei Patienten mit gestörter zellulärer Immunität stellen CMV-Infektionen eine klinisch relevante Komplikation dar, insbesondere bei Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation. Seropositive Patienten haben ein Risiko von 42 – 69% für das Auftreten einer CMV-Infektion. Patienten erkranken 1 – 3 Monate nach der Transplantation. Häufigste Organmanifestation ist eine Pneumonie. Weitere Manifestationen sind Hepatitis, Enterocolitis, Retinitis, Encephalitis oder Myelosuppression. Die Mortalität beträgt bis zu 60%.

3. Stand des Wissens

Die prophylaktische Gabe von Ganciclovir oder von Valganciclovir reduziert das Risiko der Reaktivierung, ist aber mit einer klinisch relevanten und einer Therapie-begrenzenden Myelosuppression belastet. Standard ist heute eine präemptive Therapie, bei der CMV-Reaktivierungen mittels PCR überwacht und ggf. frühzeitig behandelt werden [1, 2]. Dennoch sind CMV-Seropositivität und frühe CMV-Reaktivierung weiterhin mit einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation belastet [3]. In einer aktuellen Analyse des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) bei 9469 Patienten erhöhte eine frühe CMV-Reaktivierung das relative Mortalitätsrisiko bei den verschiedenen hämatologischen Neoplasien um 27 (RR 1,27) bis 49% (RR 1,49) [4].

Die CMV-Replikation erfordert die Spaltung von Konkaternen, langen DNS-Molekülen aus Kopien des CMV-Genoms, und deren Verpackung in Virus-Kapside. Eine zentrale Funktion hat hierbei der virale Terminase-Komplex (VTK), bestehend aus mehreren Untereinheiten. Letermovir interagiert mit der UL51- und 56-Untereinheiten von VTK. In einer Phase-2-Studie zur Dosisfindung verhinderte Letermovir CMV-Virämien bei geringer Toxizität [5].

Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Letermovir zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CMV Infektion ²	ÜLZ ³ (HR ⁴)	ÜLR ⁴
Marty, 2017 [6]	CMV seropositiv; keine CMV DNS nachweisbar	Placebo	Letermovir	495	60,6 vs 37,5 ⁶ p < 0,001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,73 ⁷ p = 0,124	n.e. vs n.e. ⁵ 0,78 ⁷ p = 0,167

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLR – Überlebenszeit nach 48 Wochen, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ 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 ist Placebo, da es bisher keine anerkannte Therapie zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung gibt.

4. 2. Studien

Grundlage 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 [6]. In der Studie wurden 570 Patienten im Verhältnis 2:1 für Letemovir versus Placebo randomisiert, 565 Patienten erhielten die Studienmedikation.

Bei 70 Patienten wurde später CMV-DNS zum Zeitpunkt der Randomisierung nachgewiesen, bei 48 Patienten im Verum- und bei 22 Patienten im Placebo-Arm. Diese Patienten wurden nur in die Auswertung zur Sicherheit eingeschlossen. 490 Patienten wurden in die Studie zur Wirksamkeit von Letemovir eingeschlossen.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Mortalität von CMV-Infektionen ist hoch. Entsprechend ist die Gesamtüberlebenszeit ein relevanter Endpunkt bei Studien zur Prophylaxe von CMV-Infektionen.

14 Wochen nach der Transplantation, etwa entsprechend dem Tag 100 traditioneller Auswertungen zur Frühmortalität allogener Stammzelltransplantation, waren 5,2% der Patienten im Verum- und 7,1% der Patienten im Placebo-Arm verstorben. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR 0,70; $p = 0,343$). 24 Wochen nach der Transplantation war der Unterschied deutlicher (9,8 vs 15,9%; HR 0,60; $p = 0,037$), 48 Wochen nach der Transplantation weiterhin numerisch unterschiedlich (18,8 vs 23,5%; HR 0,78; $p = 0,167$). In der Time to Event-Analyse ist der Unterschied ebenfalls numerisch sichtbar, aber statistisch nicht signifikant (HR 0,79; $p = 0,214$).

Nach den Angaben im Dossier des pU ist die CMV-assoziierte Mortalität signifikant niedriger im Letemovir- als im Placebo-Arm: (2,8 vs 13,5%; HR 0,19; $p < 0,001$). Diese Zahlen sind schwer einzuordnen. In der Publikation der Ergebnisse der Zulassungsstudie wird die Rate von CMV-Erkrankungen mit 1,5% im Letemovir-Arm und mit 1,8% im Placebo-Arm angegeben, siehe Kapitel 4. 3. 2. 2. Alle Erkrankungen betrafen den Gastrointestinaltrakt [6].

Im Dossier des pU fehlt eine differenzierte Aufstellung der Todesursachen.

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

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 Letemovir- und bei 60,6% der Patienten im Placebo-Arm erreicht.

4. 3. 2. 1. Einleitung einer präemptiven Therapie

Die CMV Reaktivierung ist mit einer erhöhten Gesamt- und Non-relapse Mortalität vergesellschaftet [4]. Eine wirksame, nebenwirkungsarme Prophylaxe existierte bis jetzt nicht. Die grundsätzlich wirksamen Medikamente wie Ganciclovir und Foscavir konnten wegen ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nicht zur Prophylaxe eingesetzt werden.

Die präemptive Therapie der CMV Infektion (d.h. vor Auftreten von klinischen Zeichen einer Infektion wird bei Nachweis des Virus eine Therapie eingeleitet) ist seit Beginn der 1990 Jahre Standard. In Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass diese Strategie zu einer signifikant reduzierten Rate an klinischen CMV Infektionen führt [7]. Die präemptive Therapie wird in aller Regel mit Ganciclovir durchgeführt. Dieses Medikament weist eine deutliche Knochenmarkstoxizität auf. So wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie zur präemptiven Therapie bei 11/37 der mit Ganciclovir behandelten, aber nur bei 3/37 der mit Placebo behandelten Patienten eine Granulozytopenie beobachtet. Bei allen Patienten, die mit Ganciclovir behandelt wurden, musste deshalb die Therapie beendet werden. Patienten die präemptiv mit Ganciclovir behandelt werden weisen, am ehesten bedingt durch die Granulozytopenie eine höhere infektionsrate auf [8].

In Fällen, in denen eine präemptive Therapie mit Ganciclovir nicht möglich ist (z.B. bestehende Granulozytopenie) wird u.a. Foscavir angewendet. Dieses ist mit einer Nephrotoxizität belastet.

4. 3. 2. 2. CMV-Erkrankung

Alle Diagnosen einer CMV-Erkrankung wurden durch ein zentrales Komitee begutachtet. Eine CMV-Erkrankung wurde bei 1,5% der Patienten im Letermovir- und bei 1,8% der Patienten im Placebo-Arm diagnostiziert. Alle CMV-Erkrankungen manifestierten sich im Gastrointestinaltrakt.

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

Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen FACT-G und FACT-BMT erfasst. Bei keinem Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Eine tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen nach CTCAE Graden fehlt im Dossier des pU und in der Primärpublikation [6]. Nebenwirkungen, die häufiger im Letermovir- als im Placebo-Arm auftraten waren Übelkeit (7,2%), Diarrhoe (2,4%) und Erbrechen (1,9%).

Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen waren numerisch höher im Letermovir- als im Placebo-Arm, aber nicht statistisch signifikant (16,9 vs 13,0% HR 1,30; p = 0,268).

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Letermovir führen. In der Transplantation betrifft das insbesondere Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht ist ausführlich. In der Auswertung wird die Sicherheit nicht abschließend bewertet, weil Angaben zu unerwünschten Ereignissen über Woche 16 nicht oder nicht vollständig dokumentiert sind.

(Gelegentlich hat das Microsoft-Korrektur-Programm die CMV-DNA in eine CMV-DANN verwandelt.)

5. Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die Situation hat sich vor allem durch die frühe Diagnostik verbessert. Seit 20 Jahren wird eine CMV-Reaktivierung frühzeitig, d. h. vor dem Auftreten klinischer Symptome z. B. einer Pneumonie oder einer Enterocolitis behandelt. Diese präemptive Therapie hat die Prognose verbessert. allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit CMV-Reaktivierung [4]. Die Notwendigkeit des Einleitens einer präemptiven Therapie ist zwar auf der einen Seite ein Schutz vor der klinisch bedeutsamen CMV Infektion, auf der anderen Seite aber mit relevanten Nebenwirkungen für den Patienten verbunden. Dennoch zeigt sich auch in aktuellen Registerstudien weiterhin eine erhöhte Mortalität nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit CMV-Reaktivierung [4].

Letermovir gehört zu einer neuen Substanzklasse. Die Wirksamkeit wurde bereits 2014 in einer Dosisfindungsstudie nachgewiesen, die auch eine (kleine) Placebo-Gruppe enthielt. Die jetzige Studie ist groß. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Dosisfindungsstudie hat man sich zu einer 2:1 Randomisierung zugunsten des Verum-Arms entschieden.

Die Ergebnisse sind eindeutig. Letermovir führt etwa zur Halbierung der Rate von seropositiven Patienten, die eine präemptive Therapie benötigen. Möglicherweise führt Letermovir auch zur Senkung der CMV-bedingten Mortalität. Die im Dossier vorgelegten Unterlagen sind hier allerdings nicht eindeutig. Insbesondere fehlt eine differenzierte Auflistung anderer Todesursachen. Die Frage der Todesursachen ist relevant angesichts einer Diskussion über mögliche positive Effekte einer CMV-Infektion nach Transplantation. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie kann eine CMV-Reaktivierung das Rezidivrisiko senken [9].

In der Zulassungsstudie zeigte sich ein positiver Effekt für Letermovir sowohl bei Patienten mit hohem als auch bei Patienten mit niedrigem Risiko einer CMV-Reaktivierung. Als Hochrisiko wurden vor allem Patienten mit haploidentem oder mit nicht-verwandtem Mismatch-Spender (MUD) definiert. Bei Patienten mit niedrigem Risiko lag die Rate von CMV-Infektionen in der Placebo-Gruppe deutlich niedriger als bei den Hochrisiko-Patienten. Das kann zu einer stärker personalisierten Prophylaxe führen, z. B. durch eine kürzere Dauer der Letermovir-Therapie bei Niedrigrisiko-Patienten mit schneller Rekonstitution der CMV-spezifischen Immunität nach der Transplantation.

6. Literatur

1. 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](#)
2. 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](#)
3. 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](#)
4. 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](#)
5. Chernaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S et al.: Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 370:1781-1789, 2014. [DOI: 10.1056/NEJMoa1309533](#)
6. Marty FM, Ljungman P, Chernaly RF et al.: Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 377:2433-2444, 2017. [DOI: 10.1056/NEJMoa1706640](#)
7. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA et al.: Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 325:1601-1607, 1991. [DOI: 10.1056/NEJM199112053252303](#)

8. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L et al.: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med 118:173-178, 1993. PMID: 8380242
9. Litjens NHR, van der WAGEN L, Kuball J, Kwekkeboom J: Potential Beneficial Effects of Cytomegalovirus Infection after Transplantation. Front Immunol 9:389, 2018. DOI: [10.3389/fimmu.2018.00389](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00389)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof Dr. med. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg) und Prof. Dr. Helmut Ostermann (Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik III, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand