



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018058593

Datum 27 november 2018
Betreft GVS beoordeling letermovir (Prevymis®)

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

Onze referentie

2018058593

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 13 augustus 2018 (CIBG-18-06754) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of letermovir (Prevymis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat, samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budget impact analyse, als bijlage is toegevoegd.

Letermovir is een weesgeneesmiddel en geregistreerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Letermovir is beschikbaar als 240 mg of 480 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen dosering van letermovir is eenmaal daags één tablet van 480 mg.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Er zijn geen andere middelen in het GVS opgenomen die voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid met letermovir in aanmerking komen.

Op grond hiervan kan letermovir (Prevymis®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of letermovir in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), tot de eindconclusie gekomen dat bij de profylaxe van CMV-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers van een allogene HSCT, letermovir toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie.

Budget impact analyse

Rekening houdend met de aannames genoemd in de budget impact analyse zal opname op lijst 1B van het GVS van letermovir (Prevymis®) voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

(HSCT) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,99 miljoen in het derde jaar.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Hierbij bestaat onzekerheid over een aantal aspecten, zoals de verdeling van patiënten die allogene HSCT ontvangen in hoog-risico en laag-risico groepen in Nederlandse behandelcentra en de daadwerkelijke marktpenetratie van letermovir bij zowel hoog-risico als laag-risico patiënten.

Datum
27 november 2018

Onze referentie
2018058593

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

Letermovir (Prevymis®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om letermovir (Prevymis®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/11 letermovir (Prevymis®)

onderdeel van de vervolfbeoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 16 november 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018005933
Volgnummer	2018043356
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris WAR CG JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Ietermovir (Prevymis®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—8
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 13 augustus 2018 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel letermovir (Prevymis®).

1.1 **Letermovir (Prevymis®)**

Samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat 240 mg of 480 mg letermovir. Elke verpakking bevat 28 tabletten.^[1]

Geregistreerde indicatie

Letermovir (Prevymis®) is geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).^[1]

Dosering

De aanbevolen dosering van letermovir is eenmaal daags één tablet van 480 mg. De behandeling met letermovir dient na de HSCT te worden opgestart. Er mag op de dag van de transplantatie en niet later dan 28 dagen na de transplantatie met letermovir worden begonnen. De behandeling met letermovir mag voor of na het aanslaan van de donorstamcellen worden opgestart. De profylaxe met letermovir dient tot 100 dagen na de transplantatie te worden voortgezet.^[1]

Als letermovir gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend, dient de dosering van letermovir te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.^[1]

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Momenteel bestaan er twee verschillende behandelingsmogelijkheden voor CMV-seropositieve ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie: profylaxe van CMV-re-activatie en -ziekte of pre-emptieve therapie.

Profylaxe

Profylaxe houdt in dat patiënten zo snel mogelijk na allogene HSCT behandeld worden met antivirale middelen om CMV-re-activatie en -ziekte te voorkomen. Het RIVM stelt dat bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop door verminderde cellulaire afweer eventueel medicamenteuze profylaxe met ganciclovir of valganciclovir gegeven kan worden.^[2] Ganciclovir en valganciclovir worden geassocieerd met myelotoxiciteit.^[3, 4] Dit is problematisch in HSCT setting, omdat het een negatief effect heeft op *engraftment* van het transplantaat. Vanwege deze toxiciteit is pre-emptieve therapie op dit moment de geprefereerde preventieve benadering in het merendeel van de centra wereldwijd, met name tijdens de eerste 100 dagen na de transplantatie.^[5] In het protocol van het EMC staat dat voor CMV-profylaxe valganciclovir toegepast kan worden indien de ontvanger CMV-positief is en prednisolon >2 x 20 mg/dag gegeven wordt.^[6] Hematologen van het EMC geven echter aan dit beleid vaak niet te volgen, maar pre-emptieve therapie toe te passen.^[7] In de protocollen van het AMC en VUmc wordt CMV-profylaxe niet genoemd.^[8]

N.B. Valaciclovir is eveneens geregistreerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte.^[9] Volgens de behandelprotocollen van het AMC, EMC en VUmc wordt valaciclovir enkel toegepast ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster^[6, 8, 10], de gebruikte dosering is te laag om effectief te zijn als CMV-profylaxe.^[6, 9]

Pre-emptieve therapie

Na een allogene stamceltransplantatie worden patiënten gemonitord op het aantal kopieën van CMV-DNA in hun plasma.^[8, 10] Volgens de protocollen van het AMC en het VUmc is bij meer dan 1000 kopieën CMV-DNA sprake van CMV-re-activatie.^[8, 10] Pre-emptieve therapie wordt ingezet voor zowel CMV-re-activatie als -ziekte. Bij het constateren van CMV-re-activatie wordt behandeling met valaciclovir – ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster – stopgezet^[6, 8, 10] en wordt valganciclovir gedurende minstens 14 dagen toegediend. Bij onmogelijkheid tot orale inname of verminderde enterale resorptie wordt ganciclovir toegediend.^[8, 10] Wanneer het aantal CMV-DNA kopieën gedurende langer dan 14 dagen niet onder 1000 kopieën daalt óf verder toeneemt, is er sprake van CMV ziekte.^[8, 10] Hierbij worden patiënten met ganciclovir behandeld gedurende minimaal 2 weken. Indien er een contra-indicatie is voor ganciclovir, wordt foscarnet toegediend als tweedelijnstherapie.^[2, 8, 10]

Conclusie: Valaciclovir wordt in de Nederlandse klinische praktijk enkel toegepast ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster. Vanwege risico op myelotoxiciteit bij profylactische behandeling met ganciclovir en valganciclovir, gaat bij deze twee middelen de voorkeur uit naar pre-emptieve therapie. Ietermovir is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT.^[1] Ietermovir wordt

toegevoegd aan de standaardbehandeling CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie met (val)ganciclovir. Daarmee zijn er geen andere middelen in het GVS opgenomen die voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid met Ietermovir in aanmerking komen.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied
Niet van toepassing.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg
Niet van toepassing.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
Niet van toepassing.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ietermovir (Prevymis®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan Ietermovir (Prevymis®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of Ietermovir (Prevymis®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten

Profylactische behandeling met letermovir tot 14 weken na een allogene HSCT leidt bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers na 24 weken tot een significante en klinisch relevante vermindering van *klinisch significante CMV infectie*^{A, [11]}. Hierdoor hoeft bij klinisch relevant minder patiënten pre-emptieve therapie gestart te worden tijdens de eerste kritieke 100 dagen na HSCT.

Ongunstige effecten

De meest gemelde ongunstige effecten van letermovir waren misselijkheid, diarree en braken. De meest gemelde ongunstige effecten die tot stopzetting van de behandeling met letermovir leidden, waren misselijkheid, braken en buikpijn.^[1] Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten lijkt te verlagen en het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt niet te veranderen door toevoeging van profylaxe met letermovir aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie.^[11] Het veiligheidsprofiel van letermovir lijkt daarmee acceptabel.

Letermovir is gevoelig voor interacties met enzymen, transporters en andere geneesmiddelen. Aangezien bij een substantieel deel van de patiënten die met letermovir behandeld worden sprake is van polyfarmacie, kan dit de toepasbaarheid van letermovir beïnvloeden.^[1]

Conclusie: Toevoeging van letermovir als profylaxe van CMV-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie heeft een meerwaarde ten opzichte van alleen CMV-DNA controle en zo nodig pre-emptieve therapie.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Er is een FE-vrijstelling verleend.^[12]

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

In totaal komen 135 patiënten in aanmerking voor behandeling met letermovir in het derde jaar. Behandeling met letermovir kost tussen de €8.550 en €20.700 per patiënt per jaar. De verwachte budget impact van letermovir bedraagt €1,99 miljoen in het derde jaar.^[12] Alhoewel er onzekerheid bestaat over een aantal aspecten, blijft de berekende budget impact onder de referentiewaarde van €2,5 miljoen. Ook wanneer de mogelijke kostenbesparingen door substitutie en voorkomen van pre-emptieve therapie niet meegenomen worden in de berekening. Derhalve verwacht het Zorginstituut dat de budget impact van letermovir de referentiewaarde niet aanzienlijk zal overschrijden.^[12]

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Letermovir (Prevymis®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van ongeveer €1,99 miljoen voor het farmaciebudget.

^A Een klinisch significante CMV-infectie is in de registratiestudie gedefinieerd als CMV-ziekte of CMV-viremie leidend tot start van pre-emptieve therapie.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Ieternovir (Prevymis®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Het komt daarmee in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van ongeveer €1,99 miljoen voor het farmaciebudget.

5 Literatuur

1. EMA. SmPC Ietermovir (Prevymis). 2018.
2. RIVM. CMV-infectie richtlijn. 2015.
3. EMA. SmPC ganciclovir (Cymevene). 1988 (update 2017).
4. EMA. SmPC valganciclovir (Valcyte). 2001 (update 2017).
5. EMA. EPAR Ietermovir (Prevymis). 2018.
6. EMC. Protocol EMC - Diagnostiek en behandeling virale infecties + correspondentie dr Rijnders. 2013.
7. EMC Etf (2018). Toelichting op protocol EMC bij profylaxe en/of behandeling van CMV-re-activatie en -ziekte.
8. Meijer E. Protocol AMC - Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-activatie. 2017.
9. EMA. SmPC valciclovir (Zelitrex). 1998 (update 2014).
10. Meijer E. Protocol VUmc - CMV-activatie_monitoring, profylaxe en behandeling + correspondentie dr Meijer. 2017.
11. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Ietermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377: 2433-44.
12. Zorginstituut_Nederland (2018). FE-vrijstelling Ietermovir (Prevymis).



Farmacotherapeutisch rapport letermovir
(Prevymis®) voor de profylaxe van
cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte
bij volwassen CMV-seropositieve [R+]
ontvangers van een allogene hematopoëtische
stamceltransplantatie (HSCT)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 16 november 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018005933
Volgnummer	2018037887
Contactpersoon	mevr. J. E. de Boer, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Studiekenmerken geïncludeerde studie 15
- 3.3 Gunstige effecten 15
- 3.4 Ongunstige effecten 18
- 3.5 Ervaring 25
- 3.6 Toepasbaarheid 25
- 3.7 Gebruiksgemak 26
- 3.8 Eindconclusie therapeutische waarde 26

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

- 4.1 Oud advies 29
- 4.2 Nieuw advies 29

5 Literatuur 31

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34

Bijlage 3: Risk of Bias 35

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van letermovir (Prevymis®) voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Letermovir – toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie – is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Pre-emptieve therapie is de standaardbehandeling van CMV-re-activatie en -ziekte. Dit houdt in dat na een allogene HSCT patiënten worden gemonitord op het aantal kopieën van CMV-DNA in hun plasma en dat pas bij het overschrijden van een x-aantal kopieën van het CMV-DNA behandeling met valganciclovir of eventueel ganciclovir wordt gestart. Vanwege het risico op myelotoxiciteit worden valganciclovir en ganciclovir bij voorkeur niet als profylaxe ingezet. Letermovir daarentegen zal direct tot maximaal 28 dagen na HSCT gestart worden en wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling CMV-DNA controle en indien nodig pre-emptieve therapie met (val)ganciclovir.

Toevoeging van profylactische behandeling met letermovir tot 14 weken na een allogene HSCT bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers leidt tot een significante en klinisch relevante vermindering van klinisch significante CMV infectie gemeten op 24 weken na de allogene HSCT. Hierdoor hoeft bij klinisch relevant minder patiënten pre-emptieve therapie gestart te worden tijdens de eerste kritieke 100 dagen na HSCT.

De meest gemelde ongunstige effecten van letermovir waren misselijkheid, diarree en braken. De meest gemelde ongunstige effecten die tot stopzetting van de behandeling met letermovir leidden, waren misselijkheid, braken en buikpijn. Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten lijkt te verlagen en het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt niet te veranderen door toevoeging van profylaxe met letermovir aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie. Het veiligheidsprofiel van letermovir lijkt daarmee acceptabel.

Letermovir is gevoelig voor interacties met enzymen, transporters en andere geneesmiddelen. Aangezien bij een substantieel deel van de patiënten die met letermovir behandeld worden sprake is van polyfarmacie, kan dit de toepasbaarheid van letermovir beïnvloeden.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de profylaxe CMV-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT letermovir toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister voor Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van letermovir.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 september 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Het cytomegalovirus (CMV) is een dubbelstrengs-DNA-virus met een groot en complex genoom en een langzame reproductiecyclus. CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen, subfamilie bètaherpesvirussen. De besmettingsweg is via direct en indirect contact van slijmvliezen met besmette lichaamsvloeistoffen zoals speeksel, urine, sperma, cervixslijm, bloed en moedermelk. Na infectie verspreidt CMV zich door het lichaam. Een adequaat functionerende cellulaire immuniteit lijkt noodzakelijk om de infectie onder controle te houden. Net als andere herpesvirussen blijft CMV na een primo-infectie latent in het lichaam aanwezig. Re-activatie van de infectie met hernieuwde virusexcretie komt veelvuldig voor. Daarnaast kan re-infectie met een ander (geno)type CMV voorkomen.^[1] Als een patiënt eenmaal geïnfecteerd is met CMV, zijn immuunglobulinen tegen CMV-infectie aantoonbaar in serum (CMV-seropositief).

1.1.2 *Symptomen en ernst*

Normale situatie

Bij een goede immuniteit is (her-)infectie veelal asymptomatisch. Wel kan CMV worden aangetoond in witte bloedcellen, speekselklieren en nieren. Bij symptomatische ziekte zijn daarnaast vaak ook de lever, longen en het centrale zenuwstelsel geïnfecteerd.^[1]

Immuun-gecompromitteerden

Bij immuunsuppressie is de kans op (her-)infectie met CMV groter omdat bij niet-adequaat functionerende cellulaire immuniteit de infectie minder goed onder controle te houden is. Bij deze patiënten kan CMV een ernstige gedissemineerde infectie veroorzaken, ook bij re-activatie.^[1]

Patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan en seropositief zijn voor CMV

Immuungecompromitteerden die een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan en die seropositief zijn voor CMV [R+] lopen het hoogste risico op het ontwikkelen van CMV-re-activatie, met name gedurende de eerste 100 dagen na de transplantatie.^[2]

CMV-seropositief betekent dat er in het serum antistoffen zijn aangetoond tegen CMV-infectie. CMV-re-activatie wordt uitgelokt door een vermindering van de cellulaire immuniteit.^[1]

Na *engraftment* (2 tot 3 weken na de stamceltransplantatie) en herstel van de witte bloedlichaampjes blijft het afweersysteem nog gedurende lange tijd verminderd functioneren. Patiënten worden daarom gedurende de eerste 3 maanden na stamceltransplantatie wekelijks onderzocht op bepaalde virusinfecties die regelmatig kunnen optreden bij patiënten met een verminderde weerstand, zoals CMV-infectie. Het afweersysteem heeft ongeveer 12 maanden nodig om opnieuw op te bouwen.^[3]

Letermovir (Prevymis®) – het onderwerp van de voorliggende beoordeling – is geregistreerd voor CMV-seropositieve patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan. In de registratiestudie van letermovir wordt binnen deze groep een onderscheid gemaakt tussen een hoog risicogroep en een laag risicogroep voor CMV-re-activatie en CMV-ziekte.^[4]

Een patiënt valt binnen de hoog-risico groep als voldaan wordt aan één of meer onderstaande kenmerken:

- Humaan leukocytenantigeen (HLA)-gerelateerde donor met ten minste één mismatch op één van de volgende drie HLA-gen loci: HLA-A, -B of -DR^A;
- Haplo-identieke donor^B;
- Niet-gerelateerde donor met ten minste één mismatch op één van de volgende vier HLA-gen loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1^A;
- Gebruik van navelstrengbloed als stamcelbron^C;
- Gebruik van *ex vivo* T-cel gedepleteerd transplantaat^D;
- Graad 2 of hoger *graft-versus-host disease* (GVHD), waarvoor systemisch gebruik van corticosteroiden noodzakelijk is (gedefinieerd als het gebruik van ≥ 1 mg/kg/dag van prednison of een equivalente dosering van een ander corticosteroid^E.^[4]

Alle andere CMV-seropositieve patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan lopen een lager risico op CMV-re-activatie of CMV-ziekte (laag risico).^[4]

Bij immuun-gecompromitteerden als gevolg van een stamceltransplantatie kan CMV een ernstige gedissemineerde infectie veroorzaken, ook bij re-activatie.^[1] Vaak gaat het om interstitiële pneumonie, colitis, hepatitis, retinitis en encefalitis. Daarnaast hebben deze patiënten een verhoogd risico op opportunistische bacteriële en invasieve schimmelinfecties en *graft-versus-host disease* (GVHD).^[1, 2] CMV-seropositiviteit en vroege CMV-re-activatie na HSCT zijn geassocieerd met een verhoogd risico voor algehele mortaliteit.^[2, 7]

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 500 allogene HSCTs plaats.^[8] Ongeveer 60% van alle patiënten die een allogene HSCT krijgen is seropositief voor CMV [R+].^[9]

1.1.4 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Er is op dit moment geen landelijke richtlijn van de beroepsgroep beschikbaar waarin het behandelalgoritme voor profylaxe en/of behandeling van CMV-re-activatie en -ziekte beschreven wordt. Wel is een CMV-infectie richtlijn van het RIVM beschikbaar.^[1] Ook zijn er behandelprotocollen beschikbaar van het Academisch Medisch Centrum (AMC)^[10], Erasmus Medisch Centrum (EMC)^[11] en Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc)^[12].

Momenteel bestaan er twee verschillende behandelingsmogelijkheden voor de geïndiceerde patiëntpopulatie: profylaxe of pre-emptieve therapie.

^A De verschillende loci op chromosoom 6 zijn: A, B, C, DR, DQ en DP.

^B Bij haplo-identieke transplantaties wordt gebruik gemaakt van een donor die slechts één identiek haplotype deelt met de patiënt (in plaats van twee). Om ernstige *graft-versus-host* ziekte te voorkomen, dient bij dergelijke transplantaties een volledige T-cel-depletie plaats te vinden. Vanwege de extreme T-cel-depletie heeft haplo-identieke stamceltransplantatie als beperking een langdurige periode van een zeer slecht immuunsysteem, waardoor een hoge incidentie van infecties en daarom mortaliteit voorkomt.^[5]

^C De stamcellen uit navelstrengbloed zijn 'naiever' en daardoor makkelijker te matchen, maar hebben als nadeel dat de navelstreng relatief weinig stamcellen bevat. Daarom wordt in dit geval vrijwel altijd twee verschillende navelstrengbloeddonaties gebruikt.^[6]

^D Door T-cel-depletie wordt het ernstige ongunstige effect *graft-versus-host* ziekte voorkomen, maar een beperking is dat er een langdurige periode is van een zeer slecht immuunsysteem.

^E *Graft-versus-host* ziekte is een medische complicatie volgend op het ontvangen van getransplanteerd weefsel afkomstig van een genetisch verschillend persoon. De witte bloedcellen van het immuunsysteem van de donor blijven in het gedoneerde weefsel aanwezig. Deze herkennen de ontvanger als niet-eigen en vallen de lichaamscellen van de ontvanger aan wat leidt tot *graft-versus-host* ziekte. Dit is iets anders dan afstoting van het transplantaat waarbij het immuunsysteem van de ontvanger het getransplanteerde weefsel afstoot.

Profylaxe

Profylaxe houdt in dat patiënten zo snel mogelijk na allogene HSCT behandeld worden met antivirale middelen om CMV-re-activatie en -ziekte te voorkomen. Het RIVM stelt dat bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop door verminderde cellulaire afweer eventueel medicamenteuze profylaxe met ganciclovir of valganciclovir gegeven kan worden.^[1] Ganciclovir en valganciclovir worden geassocieerd met myelotoxiciteit.^[13, 14] Dit is problematisch in HSCT setting, omdat het een negatief effect heeft op *engraftment* van het transplantaat. Vanwege deze toxiciteit is pre-emptieve therapie op dit moment de geprefereerde preventieve benadering in het merendeel van de centra wereldwijd, met name tijdens de eerste 100 dagen na de transplantatie.^[2] In het protocol van het EMC staat dat voor CMV-profylaxe valganciclovir toegepast kan worden indien de ontvanger CMV-positief is en prednisolon >2 x 20 mg/dag gegeven wordt.^[11] Hematologen van het EMC geven echter aan dit beleid vaak niet te volgen, maar pre-emptieve therapie toe te passen.^[15] In de protocollen van het AMC en VUmc wordt CMV-profylaxe niet genoemd.^[10]

N.B. Valaciclovir is eveneens geregistreerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte.^[16] Volgens de behandelprotocollen van het AMC, EMC en VUmc wordt valaciclovir enkel toegepast ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster^[11, 10, 12], de gebruikte dosering is te laag om effectief te zijn als CMV-profylaxe.^[11, 16]

Pre-emptieve therapie

Na een allogene stamceltransplantatie worden patiënten gemonitord op het aantal kopieën van CMV-DNA in hun plasma.^[10, 12] Volgens de protocollen van het AMC en het VUmc is bij meer dan 1000 kopieën CMV-DNA sprake van CMV-re-activatie.^[10, 12]

Pre-emptieve therapie wordt ingezet voor zowel CMV-re-activatie als -ziekte. Bij het constateren van CMV-re-activatie wordt behandeling met valaciclovir – ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster – stopgezet^[11, 10, 12] en wordt valganciclovir gedurende minstens 14 dagen toegediend. Bij onmogelijkheid tot orale inname of verminderde enterale resorptie wordt ganciclovir toegediend.^[10, 12] Wanneer het aantal CMV-DNA kopieën gedurende langer dan 14 dagen niet onder 1000 kopieën daalt óf verder toeneemt, is er sprake van CMV ziekte.^[10, 12] Hierbij worden patiënten met ganciclovir behandeld gedurende minimaal 2 weken. Indien er een contra-indicatie is voor ganciclovir, wordt foscarnet toegediend als tweedelijns therapie.^[1, 10, 12]

Conclusie: Letermovir is geïndiceerd voor de profylaxe van CMV-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT.^[17] Vanwege risico op myelotoxiciteit bij profylactische behandeling met ganciclovir en valganciclovir, gaat de voorkeur uit naar pre-emptieve therapie. De standaardbehandeling van letermovir is daarmee placebo, beiden toegevoegd aan CMV-DNA controle.

1.1.5 *Letermovir (Prevymis®), filmomhulde tablet*

1.1.5.1 Geregistreerde indicatie

Letermovir (Prevymis®) is geïndiceerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.^[17]

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.^[17]

- 1.1.5.2 **Dosering**
De aanbevolen dosering van letermovir (Prevymis®) is eenmaal daags één tablet van 480 mg. De behandeling met letermovir dient na de hematopoëtische stamceltransplantatie te worden opgestart. Er mag op de dag van de transplantatie en niet later dan 28 dagen na de transplantatie met letermovir worden begonnen. De behandeling met letermovir mag voor of na het aanslaan van de donorstamcellen worden opgestart. De profylaxe met letermovir dient tot 100 dagen na de transplantatie te worden voortgezet.^[17]

Als letermovir tegelijkertijd met het immunosuppressivum ciclosporine wordt toegediend, dient de dosering van letermovir te worden verlaagd naar eenmaal daags 240 mg.^[17]

- 1.1.5.3 **Werkingsmechanisme**
Letermovir (Prevymis®) remt het CMV-DNA-terminasecomplex dat nodig is voor het knippen en verpakken van DNA voor nieuwe virusdeeltjes. Letermovir tast de vorming van genomen met de juiste eenheidslengte aan en interfereert met de rijping van virionen.^[17]

- 1.1.5.4 **Bijzonderheden**
- Letermovir (Prevymis®) is ook verkrijgbaar als concentraat voor oplossing voor infusie (240 mg en 480 mg).^[17] De fabrikant vraagt alleen vergoeding aan voor de orale toedieningsvorm (240 mg en 480 mg filmomhulde tabletten).
 - Letermovir heeft in juni 2012 een *Orphan Designation* gekregen van de EMA.^[2]
 - In eerste instantie kwam letermovir in aanmerking voor versnelde toelating. De EMA zag hier uiteindelijk vanaf vanwege kwaliteitsontwikkelingsissues die niet snel konden worden opgelost.^[2]

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 **Vraagstelling**
Wat is de therapeutische waarde van letermovir (Prevymis®) toegevoegd aan de standaardbehandeling CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)?
- 1.2.2 **Patiëntenpopulatie**
Volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT.
- 1.2.3 **Interventie**
Letermovir (Prevymis®) toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie.
- 1.2.4 **Behandeling waarmee wordt vergeleken**
Placebo toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie.
- 1.2.5 **Cruciale uitkomstmaten**
- 1.2.5.1 **Klinisch significante CMV-infectie**
Letermovir is geregistreerd voor de profylaxe van CMV-re-activatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT. Het uiteindelijke behandeldoel van CMV-profylaxe is de prognose voor de patiënt verbeteren. Een klinisch significante CMV-infectie, in de registratiestudie van letermovir gedefinieerd als CMV-ziekte of CMV-viremie leidend tot start van pre-

emptieve therapie^[4], is daarom te beschouwen als een indirecte uitkomstmaat. Aangezien elke vorm/elk niveau van CMV-viremie is geassocieerd met een verhoogd risico op *overall* mortaliteit in het eerste jaar na HSCT^[7], beschouwen we het voorkomen van een klinisch significante CMV-infectie als cruciale uitkomstmaat.

1.2.5.2 Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij letermovir toegevoegd aan CMV-DNA controle.

1.2.5.3 Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Klinische relevantiegrens: Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert het Zorginstituut bij een relatief risico (RR) de default grenswaarde 0,75 en 1,25. Bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) is de default grenswaarde -0,5 en +0,5.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Elke vorm/elk niveau van CMV-viremie is geassocieerd met een verhoogd risico op *overall* mortaliteit in het eerste jaar na HSCT.^[7] Een follow-up duur van tenminste één jaar is daarom gewenst.

Om de veiligheid van een letermovirbehandeling die tot 14 weken na HSCT wordt gegeven te kunnen beoordelen, is een follow-up duur van tenminste 14 weken gewenst. Om inzicht te krijgen in de ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is echter een langere follow-up gewenst.

1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[17] van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)^[2] van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

"letermovir" OR "Prevymis" AND "clinical trial"

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library op 31 juli 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT): www.richtlijnen database.nl, www.hematologienederland.nl, RIVM.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo

Exclusie

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen (*'state of the art'*, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde na ontdubbeling 19 hits op, waarvan één studie voldeed aan de primaire inclusiecriteria: Een placebo-gecontroleerde fase 3 studie (Marty, 2017^[4]). De kenmerken van deze studie zijn weergegeven in **bijlage 1**. De geïncludeerde richtlijnen, behandelprotocollen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 2**.

3.2 Studiekekenmerken geïncludeerde studie

Marty, 2017^[4]

De werkzaamheid van letermovir werd beoordeeld in een multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij volwassen CMV-seropositieve ontvangers [R+] van een allogene HSCT (N=565). Patiënten werden gerandomiseerd (2:1) en kregen ofwel letermovir ofwel placebo. De dosis letermovir was 480 mg eenmaal daags. Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine werden de letermovirdosis en placebodosis gehalveerd vanwege een geneesmiddelinteractie. Op het moment van toetreding tot het onderzoek werd de randomisatie gestratificeerd naar onderzoekslocatie en risico op CMV-re-activatie (hoog vs. laag [zie 1.1.1 Pathofysiologie aandoening]). Er werd met letermovir begonnen na de HSCT (dag 0-28 na transplantatie) en de behandeling werd voortgezet tot en met week 14 na transplantatie (98 dagen). Letermovir werd ofwel oraal ofwel intraveneus toegediend; de dosis letermovir was gelijk, ongeacht de wijze van toediening. Patiënten kregen wekelijks CMV-DNA-controle tot week 14 na transplantatie en vervolgens tweewekelijks tot week 24 na transplantatie, met initiatie van standaardzorg pre-emptieve CMV-therapie indien CMV-DNA-emie als klinisch significant werd beschouwd (primaire eindpunt). Drempelwaarden voor de pre-emptieve behandeling van CMV-viremie waren ≥ 150 kopieën/ml voor hoog-risico patiënten en ≥ 300 kopieën/ml voor laag-risico patiënten. Vanaf week 14 lag de drempelwaarde voor alle patiënten op ≥ 300 kopieën/ml. Patiënten kregen een verlengde follow-up tot en met week 48 na de transplantatie (maandelijkse CMV-DNA-controle).

Gedurende het onderzoek continueerden patiënten herpesvirus profylaxe met aciclovir (≤ 3200 mg/dag), valaciclovir (≤ 3000 mg/dag) of famciclovir (≤ 1500 mg/dag).

Baselinekarakteristieken

De baselinekenmerken van beiden groepen kwamen goed overeen. 31,0% van de patiënten voldeed aan tenminste één van de hoog risico-criteria (zie 1.1.1 Pathofysiologie aandoening). De mediane tijd tot de start van de behandeling met letermovir was 9 dagen na transplantatie (range: 0-28 dagen). 36,5% van de patiënten had *engraftment* bij randomisatie. De mediane leeftijd was 54 jaar (18 tot 78 jaar), 15% was 65 jaar of ouder, 58% was man, 82% was blank, 10% was Aziatisch, 2% was zwart of Afrikaans en 7% was van Latijns-Amerikaanse afkomst.

3.3 Gunstige effecten

3.3.1 *Evidentie gunstige effecten*

De mediane behandelduur was 82 dagen (range: 1 tot 113) in de letermovirgroep en 56 dagen (range 4 tot 115) in de placebogroep. 26,0% van de patiënten ontving

de toebedeelde behandeling intraveneus [99 patiënten (26,5%) in de letermovirgroep en 48 patiënten (25,0%) in de placebogroep] voor een mediane duur van 12 dagen (range: 1 tot 88). Farmacokinetische analyses toonden vergelijkbare blootstelling tussen patiënten die oraal letermovir ontvingen in een dosering van 240 mg/dag samen met ciclosporine en degenen die oraal letermovir ontvingen in een dosering van 480 mg/dag zonder ciclosporine. De tijd tot *engraftment* verschilde niet tussen de letermovir- en placebogroep. Eén patiënt in de letermovirgroep had een doorbraak van CMV-viremie. Na CMV-genotypering bleek deze patiënt drager te zijn van de *UL56 V236M* mutatie, welke bekend staat resistentie voor letermovir te veroorzaken.^[4]

KLINISCH SIGNIFICANTE CMV INFECTIE (INCIDENTIE) BIJ HOOG-RISICOPATIËNTEN

Let op: Van de 565 CMV-seropositieve patiënten die deelnamen aan de trial, hadden 70 patiënten detecteerbaar CMV-DNA bij randomisatie (n=48 [12,9%] in de letermovirgroep en n=22 [11,5%] in de placebogroep). Omdat bij deze patiënten CMV-DNA detecteerbaar was, en het virus dus weer actief was, werden deze patiënten – conform de inclusiecriteria^F – niet betrokken in de analyse van de primaire uitkomstmaat.^[4]

Bij 122/325 (37,5%) patiënten in de letermovirgroep en 103/170 (60,6%) patiënten in de placebogroep was in de periode tot 24 weken na HSCT sprake van een klinisch significante CMV infectie (primaire uitkomstmaat van de studie). Het verschil – gecorrigeerd voor de stratificatiefactor hoog vs. laag risico voor CMV-re-activatie – is -23,5% (95%-BI: -32,5--14,6; $p < 0,001$). Het relatieve risico – niet gecorrigeerd voor de stratificatiefactor hoog vs. laag risico voor CMV-re-activatie – is 0,62 (95%-BI: 0,51–0,75; $p < 0,001$).

Onder dit percentage 'klinisch significante CMV infectie' vallen ook patiënten die de studie voortijdig staakten (17,2% vs. 15,9%) of missende uitkomsten hadden gedurende de follow-up van 24 weken (2,8% vs. 2,9%). Het verschil tussen beide behandelgroepen binnen de primaire uitkomstmaat van de studie wordt echter gedreven door een verschil in *klinisch significante CMV-infectie*^G: 17,5% (57/325) vs. 41,8% (71/170). In totaal initieerden 16,0% (52/325) vs. 40,0% (68/170) van de patiënten pre-emptieve therapie. 1,5% (5/325) vs. 1,8% (3/170) van de patiënten kampten met CMV-ziekte.^[4, 2]

Conclusie: *Waarschijnlijk* leidt profylaxe met letermovir tot 14 weken na HSCT toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie in de periode tot 24 weken na HSCT tot een significante en klinisch relevante verlaging van het risico op een klinisch significante CMV infectie [*redelijke* kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs: Bij hoog-risico patiënten in de registratiestudie (31% van de patiënten) is een lagere grenswaarde voor het aantal CMV-DNA-kopieën gehanteerd om pre-emptieve therapie te starten ten opzichte van de grenswaarde zoals beschreven in protocollen van het AMC en VUmc]. Zie **tabel 1** voor de Grade-beoordeling.

Op week 14 na transplantatie, het moment tot wanneer letermovir toegediend werd, had 19,1% (62/325) patiënten in de letermovirgroep en 50,0% (85/170) patiënten in de placebogroep een klinisch significante CMV-infectie. Het verschil – gecorrigeerd voor de stratificatiefactor hoog vs. laag risico voor CMV-re-activatie – is -31,3% (95%-BI: -39,9--22,6; $p < 0,001$).

^F Eén van de inclusiecriteria van de studie was on-detecteerbaar CMV-DNA (bevestigd door het centrale laboratorium) van een plasmasample dat werd verzameld binnen 5 dagen vóór randomisatie. Als CMV-DNA detecteerbaar was in dit plasmasample, werden deze patiënten uitgesloten van de analyse van de primaire uitkomstmaat.^[4]

^G Een klinisch significante CMV-infectie is in de studie gedefinieerd als CMV-ziekte of CMV-viremie leidend tot pre-emptieve therapie.

3.3.2

Discussie gunstige effecten

Profylactische behandeling met letermovir gedurende maximaal 14 weken toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig per-emptieve therapie leidt bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT na 24 weken tot een significante en klinisch relevante vermindering van klinisch significante CMV infectie (37,5% vs. 60,6% in de letermovir- en placebogroep). Patiënten die de studie voortijdig staakten (17,2% vs. 15,9%) of missende uitkomsten (2,8% vs. 2,9%) hadden gedurende de follow-up van 24 weken werden gerekend als hebbende een klinisch significante infectie. Het verschil tussen beide behandelgroepen werd echter gedreven door een verschil in daadwerkelijke klinisch significante CMV-infecties (17,5% vs. 41,8%). Bij veruit het grootste deel van de patiënten met een daadwerkelijke klinisch significante CMV-infectie werd pre-emptieve therapie gestart (16,0% vs. 40,0%) en bij 1,5% vs. 1,8% was sprake van CMV-ziekte.^[4] Dit betekent dat door profylactische behandeling met letermovir de pre-emptieve behandeling met valganciclovir en/of ganciclovir kan worden uitgesteld. Uitgesteld, omdat vrijwel iedere CMV-seropositieve patiënt uiteindelijk een CMV-re-infectie zal krijgen. Dit is relevant omdat daarmee de kans groter wordt dat het meest kritieke stadium – de *engraftment* en de eerste 100 dagen na HSCT – doorlopen is voordat pre-emptieve therapie met valganciclovir, of bij onmogelijkheid tot orale inname of verminderde enterale resorptie ganciclovir^[10, 12], gestart hoeft te worden.^[2] Aangezien myelosuppressie een ongunstig effect van valganciclovir en ganciclovir is^[13, 14] – wat *engraftment* van het transplantaat bemoeilijkt – vinden we dit een klinisch relevant effect. Bovendien bleek letermovir ten opzichte van placebo de tijd tot *engraftment* niet te beïnvloeden.^[4] Daarnaast is de verwachting dat dit een positief effect heeft op de algehele overleving van deze kwetsbare patiëntengroep.^[2] *All-cause mortaliteit* was meegenomen als geprespecificeerd exploratief eindpunt in de studie, maar profylaxe met letermovir liet op de lange termijn geen overtuigend overlevingsvoordeel zien.^[4] Aangezien deze patiëntengroep per definitie een hoog risico loopt op mortaliteit, hoeft de algehele mortaliteit niet per se samen te hangen met CMV-viremie. Volgens de EPAR bleek CMV-infectie in de meeste gevallen ook niet de doodsoorzaak te zijn.^[2]

Patiënten waarbij tijdens randomisatie sprake was van detecteerbaar CMV-DNA^H zijn uitgesloten van de analyse van de primaire uitkomstmaat (70 van de 565 gerandomiseerde patiënten). Volgens de registratietekst komen deze patiënten wel in aanmerking voor profylactische behandeling met letermovir, aangezien er op dat moment nog geen sprake hoeft te zijn van CMV-re-activatie of -ziekte.^[17] Het is echter niet bekend of letermovir ook bij deze patiënten effectief is. Analyse op alle gerandomiseerde patiënten, dus ook de patiënten waarbij vóór aanvang van de letermovirbehandeling sprake was detecteerbaar CMV-DNA, toonde een vergelijkbaar relatief verschil tussen letermovir en placebo-behandeling: 41,0% vs. 64,1% (-23,6; 95%-BI: -31,9 - -15,2; $p < 0,001$).^[2] Daardoor lijkt het waarschijnlijk dat profylaxe met letermovir ook effectief zal zijn bij patiënten waarbij de uitgangswaarde van de CMV-DNA-test bij aanvang positief is, maar waarbij nog niet aan de criteria voor pre-emptieve therapie wordt voldaan. *Confounding* door factoren gerelateerd aan immuunstatus is echter niet uit te sluiten.^[2]

Het AMC en VUmc hanteren in hun protocollen een grenswaarde van 1000 kopieën/ml om pre-emptieve therapie met valganciclovir te starten^[10, 12] In het EMC-protocol wordt geen uitspraak gedaan over een grenswaarde voor het starten van pre-emptieve therapie.^[11] In het studieprotocol van de fase 3 studie werd

^H Eén van de inclusiecriteria van de studie was on-detecteerbaar CMV-DNA (bevestigd door het centrale laboratorium) van een plasmasample dat werd verzameld binnen 5 dagen vóór randomisatie. Als CMV-DNA detecteerbaar was in dit plasmasample, werden deze patiënten uitgesloten van de analyse van de primaire uitkomstmaat. De assays voor CMV-DNA-PCR testen hebben een ondergrens van wat detecteerbaar is.^[4]

geadviseerd bij patiënten met een laag risico op CMV-reactivatie en -ziekte pre-emptieve therapie te starten bij ≥ 300 CMV-DNA-kopieën per milliliter gemeten met de Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® (CAP/CTM) assay.^[18] Uit e-mailcorrespondentie met dr. Verduyn Lunel, arts-microbioloog aan het UMC Utrecht, blijkt dat 300 DNA-kopieën per ml in de Roche CAP/CTM assay overeenkomt met ongeveer 275 IU/ml. Bij de FHCRC-test komen 1000 DNA-kopieën per ml overeen met ongeveer 250 IU/ml. In het UMC Utrecht is de verhouding van de PCR 1 UI/ml = 2 DNA-kopieën per ml. In dat geval komt 250 IU/ml dus overeen met 500 DNA-kopieën per ml.^[19] Uit het protocol van het AMC en VUmc wordt niet duidelijk met welke assay CMV-re-activatie en -ziekte werd gemeten.^[10, 12] We gaan er echter van uit dat de gebruikte grenswaarde in de fase 3 studie van letermovir overeenkomt met de grenswaarde zoals gebruikt in de Nederlandse klinische praktijk (in IU/ml). Bovendien is volgens de beroepsgroep de dynamiek van de viremie belangrijker dan de gebruikte grenswaarde.

Opvallend is dat in het studieprotocol van de fase 3 studie wordt geadviseerd bij hoog-risicopatiënten pre-emptieve therapie te starten bij ≥ 150 kopieën per ml tot week 14 na transplantatie (N.B. in de weken daarna gold net als bij de laag-risico patiënten een grenswaarden van ≥ 300 kopieën/ml).^[4] Deze lagere drempelwaarde bij hoog-risico patiënten om pre-emptieve therapie te starten lijkt niet overeen te komen met de protocollen van het AMC en VUmc. Mogelijk vertekent deze lagere drempelwaarde bij hoog risicopatiënten het gevonden resultaat, omdat bij een deel van deze patiënten het aantal kopieën/ml niet boven de 300 zou zijn uitgekomen.

3.3.3 *Conclusie gunstige effecten*

Profylactische behandeling met letermovir tot 14 weken na een allogene HSCT leidt bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers na 24 weken tot een significante en klinisch relevante vermindering van klinisch significante CMV infectie. Hierdoor hoeft bij klinisch relevant minder patiënten pre-emptieve therapie gestart te worden tijdens de eerste kritieke 100 dagen na HSCT.

3.4 **Ongunstige effecten**

3.4.1 *Evidentie ongunstige effecten*

Letermovir (Prevymis®) (SmPC)^[17]

De meest gemelde bijwerkingen die bij ten minste 1% van de proefpersonen in de letermovir-groep en met een hogere frequentie dan in de placebogroep voorkwamen, waren: misselijkheid (7,2%), diarree (2,4%) en braken (1,9%). De meest gemelde bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling met letermovir leidden, waren misselijkheid (1,6%), braken (0,8%) en buikpijn (0,5%). De meest frequent en ernstige ongunstige effecten van letermovir zijn vermeld in **tabel 2**.

Marty, 2017^[4]

De meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten in de letermovirgroep tot week 16 na transplantatie waren: overgeven (18,5% vs. 13,5% in de placebogroep), oedeem (15,5% vs. 9,4%) dyspneu (8,0% vs 3,1%) myalgie (5,1% vs. 1,6%), atriale fibrillatie of hartkloppingen (4,6% vs. 1,0%) en alanine aminotransferase niveaus >5 keer hoger dan de hoogste limiet van de normale range (3,5% vs. 1,6%). Het risico op arrhythmieën werd nader onderzocht, maar een relatie bleek er niet te zijn. Geen enkele patiënt staakte de letermovirbehandeling vanwege arrhythmieën, en slechts twee events voldeden aan de criteria van een ernstig ongunstig effect. Er waren geen aanwijzingen voor myelotoxiciteit.

INCIDENTIE ERNSTIGE INTERVENTIEGERELATEERDE ONGUNSTIGE EFFECTEN

Vanaf studierandomisatie tot week 24 post-HSCT kreeg 3/373 (0,8%) en 3/192

(1,6%) van de patiënten in de letermovir- en placebogroep te maken met een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect^[2] (RR=0,51; 95%-BI=0,10-2,53; niet significant).

Conclusie: *Waarschijnlijk* verlaagt letermovir toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten [*redelijke* kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid]. Zie **tabel 1** voor de Grade-beoordeling.

INCIDENTIE STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN

Vanaf studierandomisatie tot het eind van behandeling (14 weken post-HSCT) stakten 42/376 patiënten (11,2%) in de letermovirgroep en 19/194 patiënten (9,8%) in de placebogroep de behandeling vanwege een ongunstig effect^[18] (RR=1,14; 95%-BI:0,68-1,91).

Conclusie: *Waarschijnlijk* verandert letermovir toegevoegd aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten niet [*redelijke* kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid]. Zie **tabel 1** voor de Grade-beoordeling.

3.4.2

Discussie ongunstige effecten

De meest frequent voorkomende ongunstige effecten van letermovir zijn misselijkheid, diarree en braken.^[17] Deze ongunstige effecten waren meestal mild tot matig in ernst.^[2] Ernstige ongunstige effecten zijn (nog) niet bekend.^[17] Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt ten opzichte van placebo niet toe te nemen.^[4] Het veiligheidsprofiel van letermovir lijkt daarmee acceptabel.

In de studie van Marty kwam naar voren dat atriale fibrillatie of hartkloppingen vaker voorkwamen bij patiënten behandeld met letermovir dan met placebo.^[4] Patiënten waarbij dit ongunstige effect optrad, hadden veelal een verleden met hartafwijkingen. Een causale relatie tussen letermovir en ongunstige effecten op het hart is echter niet aangetoond.^[2] Er waren volgens de EMA eveneens geen duidelijke verschillen in myalgie, hyperkaliëmie en dyspneu. Bovendien leidden deze drie events in geen enkel geval tot staken van de studie.^[2]

In ratten is testiculaire toxiciteit aangetoond. Bij mensen niet. Desondanks is testiculaire toxiciteit een potentieel risico van letermovir. De CHMP eist daarom dat in een placebogecontroleerde studie bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, biomarkers voor testiculaire toxiciteit moeten worden onderzocht.^[2]

Vanwege myelotoxiciteit van valganciclovir en ganciclovir is pre-emptieve therapie op dit moment de geprefereerde benadering in het merendeel van de centra wereldwijd, met name tijdens de eerste 100 dagen na de transplantatie.^[2] Behandeling met letermovir tot 14 weken na HSCT is niet geassocieerd met myelotoxiciteit. Letermovir is daardoor, in tegenstelling tot valganciclovir en ganciclovir, veiliger in te zetten voor CMV-profylaxe bij CMV-seropositieve [R+] patiënten die een HSCT ondergaan.

Tot slot moet er rekening mee gehouden worden dat tussen week 0 en week 16 na HSCT 7,0% van de patiënten in de letermovirgroep en 40,0% van de patiënten in de placebogroep pre-emptieve therapie initieerden. In geval van CMV-reactivatie werd behandeling met letermovir of placebo gestaakt en werden deze patiënten tijdens de rest van de follow-up behandeld met valganciclovir of ganciclovir. Dit betekent dat bij het verzamelen van de veiligheidsdata, de ongunstige effecten van valganciclovir en ganciclovir hier doorheen lopen. Aangezien in de eerste 0 tot 16 weken geen relevante verschillen in ongunstige effecten werden gevonden tussen

beide behandelarmen, suggereert dit dat de huidige inzet van CMV-middelen goed getolereerd wordt op de wijze waarop ze nu gebruikt worden in pre-emptieve therapie (kortdurend).

3.4.3

Conclusie ongunstige effecten

De meest gemelde ongunstige effecten van letermovir waren misselijkheid, diarree en braken. De meest gemelde ongunstige effecten die tot stopzetting van de behandeling met letermovir leidden, waren misselijkheid, braken en buikpijn. Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten lijkt te verlagen en het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt niet te veranderen door toevoeging van profylaxe met letermovir aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie. Het veiligheidsprofiel van letermovir lijkt daarmee acceptabel.

Tabel 1: Letermovir vergeleken met placebo voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Andere factoren	Letermovir	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Klinisch significante CMV-infectie (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig*	niet ernstig	ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	122/325 (37.5%)	103/170 (60.6%)	RR 0.62 (0.51 to 0.75)	230 minder per 1.000 (van 151 minder tot 297 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	3/373 (0.8%)	3/192 (1.6%)	RR 0.51 (0.10 to 2.53)	8 minder per 1.000 (van 14 minder tot 24 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: 14 weken)												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	42/376 (11.2%)	19/194 (9.8%)	RR 1.14 (0.68 to 1.91)	14 meer per 1.000 (van 31 minder tot 89 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Relatief Risico

* Zie **bijlage 3** voor de risk of bias tabel

** Dit is een aanname, omdat we niet weten met welke PCR het aantal kopieën/ml in het AMC en VUmc bepaald wordt.

Explanations

a. Klinisch significante CMV-infectie voorkomen is een indirecte uitkomstmaat. Het uiteindelijke behandelingsdoel van CMV-profylaxe is immers mortaliteit na HSCT verlagen. Aangezien uitstel van een eventuele CMV-infectie de prognose van de patiënt verbetert, beschouwen we dit als klinisch significante uitkomstmaat. We downgraden daarom niet voor het feit dat dit een indirecte uitkomstmaat betreft.

De effectiviteit van letermovir is enkel beoordeeld bij patiënten die CMV-seropositief zijn en die bij aanvang van letermovirbehandeling nog géén detecteerbaar CMV-DNA hadden in een plasmasample. Letermovir is echter ook geregistreerd voor CMV-seropositieve patiënten waarbij vóór aanvang van profylactische behandeling met letermovir wél CMV-DNA in plasma detecteerbaar is, maar nog niet aan de criteria voor het starten van pre-emptieve therapie wordt voldaan. We weten niet zeker of letermovir ook bij deze groep patiënten effectief is. Een analyse inclusief deze patiënten waarbij vóór aanvang van letermovirbehandeling wél detecteerbaar CMV-DNA was, laat echter een vergelijkbaar verschil zien tussen letermovir- en placebo-behandelde patiënten (zonder deze patiënten: 37,5% vs. 60,6% [-23,5%; 95%-BI: -32,5—14,6; $p < 0,001$] vs. met deze patiënten: 41,0% vs. 64,1% [-23,6%; 95%-BI: -31,9 - 15,2; $p < 0,001^{[2]}$]). We downgraden daarom ook op dit punt niet voor indirect bewijs.

b. De grenswaarde om pre-emptieve therapie te starten mocht bij patiënten met een hoog risico op CMV-re-activatie tweemaal zo laag gelegd worden als de grenswaarde zoals gehanteerd in protocollen van het AMC en VUmc** (150 kopieën/ml vs. 300 kopieën/ml). In de registratiestudie van letermovir werd bij 31% van de patiënten (allen behorend tot de hoog risicogroep) pre-emptieve therapie mogelijk eerder gestart dan in de klinische praktijk het geval zal zijn. We weten niet of gebruik van een hogere grenswaarde bij deze substantiële subgroep (31% van de geïncludeerde patiënten) tot andere resultaten op de primaire uitkomstmaat zou hebben geleid. We downgraden daarom met 1 stap voor indirect bewijs.

c. De puntschatting suggereert dat letermovir tot minder ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten leidt dan placebo. Beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden (0,75 en 1,25). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil is echter smal (van 14 *minder* tot 24 *meer* ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten per 1.000 behandelde patiënten door toedoen van letermovir). We downgraden daarom slechts met 1 stap voor onnauwkeurigheid.

d. De puntschatting suggereert géén verschil tussen letermovir- en placebo-behandelde patiënten. Beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden (0,75 en 1,25). Bovendien loopt 95%-betrouwbaarheidsinterval van het absolute verschil van 31 *minder* tot 89 *meer* stakers als gevolg van ongunstige effecten per 1.000 behandelde patiënten door toedoen van letermovir. Toch downgraden we hier slechts met 1 stap voor onnauwkeurigheid.

Tabel 2: Ongunstige effecten van letermovir vergeleken met placebo voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

	<i>letermovir</i>
meest frequent (≥ 1 , $< 10\%$)	misselijkheid, diarree, braken
ernstig	onbekend

3.5 Ervaring

Letermovir (Prevymis®) is sinds januari 2018 in Europa geregistreerd.^[2] De ervaring met Letermovir is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met letermovir vergeleken met placebo

	<i>letermovir</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	2018
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

3.5.1 Conclusie

De ervaring met letermovir (Prevymis®) is beperkt.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC van letermovir (Prevymis®).^[17]

Contra-indicaties^[17]

Gelijktijdige toediening met pimozide of ergotalkaloïden.

Wanneer letermovir gecombineerd wordt met ciclosporine: Gelijktijdig gebruik van dabigatran, atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine of pitavastatine.

Specifieke groepen^[17]

Letermovir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis, in combinatie met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet aangetoond bij patiënten met terminale nierziekte met of zonder dialyse en bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Letermovir wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met letermovir moet worden gestaakt of niet worden ingesteld.

Interacties^[17]

Letermovir is gevoelig voor interacties met andere geneesmiddelen. De klinische gevolgen van geneesmiddelinteracties voor letermovir zijn afhankelijk van welk letermovir-schema wordt gebruikt en of letermovir al dan niet wordt gecombineerd met ciclosporine. De combinatie van ciclosporine en letermovir kan leiden tot duidelijker of extra effecten op gelijktijdige geneesmiddelen ten opzichte van alleen letermovir.^[17]

De belangrijkste geneesmiddelinteracties voor de populatie die voor letermovir in aanmerking komt zijn met:

- OATP-remmers: OATP-remmers verhogen de letermovir plasmaconcentraties. Als letermovir gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine – een krachtige OATP1B1/3-remmer – is de aanbevolen dosering letermovir eenmaal daags 240 mg in plaats van 480 mg; Daarnaast is letermovir een remmer van OATP1B1/3-transporters. Letermovir kan daardoor leiden tot een klinisch relevante verhoging in de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende

- OATP1B1/3-substraten^[17];
- CYP2C19 en CYP2C9-substraten: Letermovir verlaagt de plasmaconcentraties van voriconazol – een CYP2C19-substraat – aanzienlijk. Dit wijst er op dat letermovir een inductor is van CYP2C19. CYP2C9 wordt waarschijnlijk ook geïnduceerd door letermovir^[2, 17];
- CYP3A-substraten met een smalle therapeutische breedte: Gelijktijdige toediening met letermovir kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van CYP3A-substraten^[17].

Uitgebreide informatie over bovenstaande en overige interacties is te vinden in de SmPC van letermovir. Hierin is ook een tabel opgenomen met maatregelen om bekende of potentieel significante geneesmiddelinteracties te voorkomen of te behandelen, met inbegrip van doseringsaanbevelingen.^[17]

Waarschuwingen en voorzorgen^[17]

Monitor CMV-DNA tijdens profylaxe met letermovir. Bij vaststelling van een klinisch significante CMV-DNA-emie of -ziekte moet de profylaxe met letermovir worden stopgezet en pre-emptieve therapie of behandeling volgens de standaardzorg worden opgestart. Bij patiënten bij wie profylaxe met letermovir wordt opgestart terwijl de uitgangswaarde van de CMV-DNA-test bij aanvang positief is, kan de profylaxe worden voortgezet indien niet aan de criteria voor pre-emptieve therapie wordt voldaan.

3.6.1 *Conclusie toepasbaarheid*

Letermovir gaat interacties aan met een flink aantal enzymen, transporters en andere geneesmiddelen. Ciclosporine en letermovir samen hebben bovendien hun eigen medicatie-interacties.^[2] Aangezien bij een substantieel deel van de patiënten die met letermovir behandeld worden sprake is van polyfarmacie, kan dit de toepasbaarheid van letermovir beïnvloeden.

3.7 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van letermovir is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van letermovir

	<i>letermovir^[17]</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags

3.8 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Profylactische behandeling met letermovir tot 14 weken na een allogene HSCT leidt bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers na 24 weken tot een significante en klinisch relevante vermindering van klinisch significante CMV infectie. Hierdoor hoeft bij klinisch relevant minder patiënten pre-emptieve therapie gestart te worden tijdens de eerste kritieke 100 dagen na HSCT.

De meest gemelde ongunstige effecten van letermovir waren misselijkheid, diarree en braken. De meest gemelde ongunstige effecten die tot stopzetting van de behandeling met letermovir leidden, waren misselijkheid, braken en buikpijn. Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten lijkt te verlagen en het risico op staken als gevolg van ongunstige effecten lijkt niet te veranderen door toevoeging van profylaxe met letermovir aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie. Het veiligheidsprofiel van letermovir lijkt daarmee acceptabel.

Letermovir is gevoelig voor interacties met enzymen, transporters en andere geneesmiddelen. Aangezien bij een substantieel deel van de patiënten die met letermovir behandeld worden sprake is van polyfarmacie, kan dit de toepasbaarheid van letermovir beïnvloeden.

We concluderen dat toevoeging van letermovir als profylaxe van CMV-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van alleen CMV-DNA controle en zo nodig pre-emptieve therapie.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

N.v.t.

4.2 Nieuw advies

Voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie is letermovir toe te voegen aan CMV-DNA-controle en zo nodig pre-emptieve therapie

5 Literatuur

1. RIVM. CMV-infectie richtlijn. 2015.
2. EMA. EPAR letermovir (Prevymis). 2018.
3. LUMC (2018, maart 2018).
<https://www.lumc.nl/patientenzorg/praktisch/patientenfolders/allogene-stamcel-transplantatie>. Retrieved 2018, 2018.
4. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377: 2433-44.
5. Vincent JVG, M.; Egeler, M.; Bos, G.M.J. Haplo-identieke stamceltransplantaties: een nieuwe strategie. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde* 2011; 6: 261-8.
6. Sanquin. <https://www.sanquin.nl/actueel/blog-overzicht/stamceltransplantatie/?desktop=true>. Retrieved 13 september 2018.
7. 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* 2016; 127: 2427-38.
8. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 744-50.
9. Verduyn Lunel FM, Raymakers R, van Dijk A, et al. Cytomegalovirus Status and the Outcome of T Cell-Replete Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1883-7.
10. Meijer E. Protocol AMC - Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie. 2017.
11. EMC. Protocol EMC - Diagnostiek en behandeling virale infecties + correspondentie dr Rijnders. 2013.
12. Meijer E. Protocol VUmc - CMV-reactivatie_ monitoring, profylaxe en behandeling + correspondentie dr Meijer. 2017.
13. EMA. SmPC ganciclovir (Cymevene). 1988 (update 2017).
14. EMA. SmPC valganciclovir (Valcyte). 2001 (update 2017).
15. EMC Etf (2018). Toelichting op protocol EMC bij profylaxe en/of behandeling van CMV-re-activaite en -ziekte.
16. EMA. SmPC valciclovir (Zelitrex). 1998 (update 2014).
17. EMA. SmPC letermovir (Prevymis). 2018.
18. Marty FM. Supplementary Appendix: Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377.
19. Persoonlijke communicatie MSD - UMCU dr Verduyn-Lunel. 2018.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Marty, 2017 ^[4]	Fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie [FAS]*/**/** <i>behandelperiode</i> : ~14 weken <i>Follow-up</i> : 24 weken + verlengde follow-up tot 48 weken	N=570* N=495 (effectiviteitspopulatie** N=565 (safety population)***	Patiënten ≥18 jaar die CMV-seropositief zijn en een allogene HSCT ondergaan. 5 dagen voor randomisatie was CMV-DNA niet detecteerbaar in plasma en de patiënt moet in staat zijn om binnen 28 dagen na de transplantatie te starten met letermovir / placebo	480 mg letermovir per dag (+ciclosporine dan 240 mg letermovir per dag oraal of intraveneus (n=325**/373***) placebo (gehalveerde dosering indien toegepast met ciclosporine) (n=170**/192***)	Primair eindpunt: Proportie patiënten met klinisch significante CMV infectie tot week 24 na transplantatie bij patiënten waarbij bij randomisatie CMV-DNA niet detecteerbaar was. Veiligheid

CMV: Cytomegalovirus; **DNA:** Desoxyribonucleic acid; **FAS:** Full Analysis Set; **HSCT:** Hematopoietische stamceltransplantatie;

* In totaal werden 570 patiënten gerandomiseerd: 376 in de letermovirgroep en 194 in de placebogroep.

** In de effectiviteitsanalyse van de primaire uitkomstmaat werden alleen patiënten geïncludeerd die daadwerkelijk werden behandeld met letermovir of placebo en die tijdens randomisatie geen detecteerbaar CMV-DNA hadden: 325 in de letermovirgroep en 170 in de placebogroep.

*** In de veiligheidsanalyse werden alleen patiënten geïncludeerd die daadwerkelijk werden behandeld met letermovir of placebo: 373 in de letermovirgroep en 192 in de placebogroep.

N.B. Tot week 16 na transplantatie werden alle ongunstige effecten gerapporteerd. Daarna werden tot week 48 alleen de ernstige ongunstige effecten die volgens de onderzoekers gerelateerd waren aan de behandeling of ernstige ongunstige effecten die leidden tot de dood gerapporteerd.

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[17]	2018	Samenvatting van de productkenmerken letermovir
EMA ^[2]	2018	European Public Assessment Report (EPAR) letermovir
RIVM ^[1]	2015	CMV- infectie Richtlijn
AMC ^[10]	2017	Protocol AMC: Monitoring, profylaxe en behandeling van CMV-reactivatie
EMC ^[11]	2013	Protocol EMC: Diagnostiek en behandeling van virale infecties
VUmc ^[12]	2017	Protocol VUmc: CMV-reactivatie monitoring, profylaxe en behandeling

Bijlage 3: Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
Marty, 2017	+
	+
	+
	?
	+
	+
	+

Blinding of outcome assessment (detection bias): Uit het artikel van Marty (2017) valt niet op te maken of degenen die de uitkomsten beoordelen geblindeerd zijn.^[4]



Budget impact analyse van letermovir
(Prevymis®) voor de profylaxe van
cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte
bij volwassen CMV-seropositieve [R+]
ontvangers van een allogene hematopoëtische
stamceltransplantatie (HSCT)

Datum 12 oktober 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018005933
Volgnummer	2018058838
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris WAR CG +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	A. Makady
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde
Fabrikant	MSD

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Geregistreerde indicatie—5
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—7

- 2.1 Aantal patiënten—7
- 2.2 Substitutie—8
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar—8
- 2.4 Aannames—9

3 Budget impact analyse—11

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11

4 Conclusie—13

5 Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als letermovir (Prevymis®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Letermovir (Prevymis®) is geregistreerd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

De geïndiceerde patiëntpopulatie kan opgesplitst worden in twee categorieën: hoog-risico en laag-risico patiënten. Volgens de fase III gerandomiseerde studie van Marty et al (1), zijn hoog-risico patiënten gedefinieerd als patiënten met één of meer van de volgende criteria:

- Humaan leukocytenantigeen (HLA)-gerelateerde donor (broer/zus) met ten minste één mismatch op een van de volgende drie HLA-loci: HLA-A, -B of -DR, haploïdentieke donor;
- Niet-verwante donor met tenminste één mismatch op een van de volgende vier HLA-loci: HLA-A, -B, -C en -DRB1;
- Gebruik van bloed uit de navelstreng als bron van stamcellen;
- Gebruik van ex vivo T-cel-gedepleteerde transplantaten;
- Graad 2 of hoger graft-versus-hostziekte (GVHD), waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden nodig was.

Alle patiënten die niet aan bovenstaande definitie van hoog risico voldoen, worden beschouwd als laag-risico patiënten.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Momenteel bestaan er twee verschillende behandelingsmogelijkheden voor de geïndiceerde patiëntpopulatie: profylaxe óf pre-emptieve therapie.(2)

Profylaxe houdt in dat patiënten zo snel mogelijk na allogene HSCT behandeld worden met antivirale middelen om CMV-reactivatie en -ziekte te voorkomen. Valaciclovir is eveneens geregistreerd voor de profylaxe van CMV-infectie en -ziekte.(3) Volgens de behandelprotocollen van het Academische Medisch Centrum (AMC), het Erasmus Medisch Centrum (EMC) en Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc) wordt valaciclovir enkel toegepast ter voorkoming van herpes simplex en varicella zoster, de gebruikte dosering is te laag om effectief te zijn als CMV-profylaxe.(4-6)

Pre-emptieve therapie wordt ingezet voor zowel CMV-reactivatie als -ziekte. Bij het constateren van CMV-reactivatie wordt behandeling met valaciclovir stopgezet en wordt valganciclovir voor minstens 14 dagen toegediend.(4-6) Wanneer het aantal CMV DNA kopieën voor langer dan 14 dagen niet onder 1000 kopieën daalt óf verder toeneemt, is er sprake van CMV ziekte.(3-5) Hierbij worden patiënten met ganciclovir als eerstelijns therapie voor minimaal 2 weken behandeld. Indien er een contra-indicatie is voor ganciclovir, wordt foscarnet toegediend als tweedelijns therapie.(4-6)

Volgens de geregistreerde indicatie komt gebruik van letermovir in aanmerking voor de profylaxe van CMV-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie en incidentie

In Nederland vinden er jaarlijks meer dan 500 allogene HSCT plaats.(7) De fabrikant geeft aan dat volgens een schatting van de vertegenwoordigers van de beroepsgroep het totaal aantal allogene HSCT jaarlijks 500 bedraagt. Hierbij wordt aangenomen dat het aantal allogene HSCT het komende drie jaar stabiel blijft.

In de studie van Lunel et al. is aangegeven dat er in Nederland ongeveer 60% van alle patiënten ($0,6 * 500 = 300$ patiënten) die een allogene HSCT krijgen seropositief zijn voor CMV [R+].(8)

In de fase III studie van Marty et al valt 31% van de patiënten in de hoog-risico groep en 69% in de laag-risico groep.(1) Volgens de vertegenwoordigers van de beroepsgroep bestaan er grote verschillen in de verdeling van patiënten in de twee groepen bij de verschillende behandelcentra in Nederland. Indien bijvoorbeeld nagenoeg alle patiënten bij een specifiek centrum ontvanger zijn van een T-cel gedepleteerd transplantaat, behoort 100% tot de hoog-risico patiënten.

In de door de fabrikant ingediende berekening, wordt er aangenomen dat 50% van alle ontvangers van een allogene HSCT hoog-risico patiënten zijn ($0,5 * 300 = 150$ patiënten) en 50% laag-risico patiënten zijn ($0,5 * 300 = 150$ patiënten). Deze aanname is gebaseerd op input van de beroepsgroep.

Marktpenetratie

In hun input hebben vertegenwoordigers van de beroepsgroep aangegeven het gebruik van letermovir in eerste instantie te willen inzetten bij hoog-risico patiënten totdat meer ervaring met het geneesmiddel opgedaan is. Mede hierdoor verwachten ze dat de marktpenetratie voor de behandeling voor hoog-risico patiënten met letermovir in het derde jaar 70% zal bedragen en voor laag-risico patiënten 20% zal bedragen.

Op basis van deze input nemen we marktpenetratie percentages mee in de berekening voor hoog-risico patiënten van 20%, 50% en 70% voor het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk. Voor laag-risico patiënten nemen we marktpenetratie percentages mee van 0%, 10% en 20% voor het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk.

Dit leidt tot een verwacht aantal hoog-risico patiënten van 30, 75 en 105 patiënten in het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk. Voor laag-risico patiënten worden 0, 15 en 30 patiënten verwacht in het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk (zie Tabel 1).

Off-label gebruik

Gegeven de geregistreerde indicatie van het geneesmiddel en de intentie van behandelaren om het middel alleen bij de geïndiceerde patiëntpopulatie te gebruiken, wordt geen off-label gebruik verwacht voor letermovir.

Tabel 1: Geschatte aantal volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene HSCT dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met letermovir voor de profylaxe van CMV-reactivatie en -ziekte

	2019	2020	2021
Totaal aantal allogene HSCT in Nederland	500	500	500
Waarvan ontvangers seropositief zijn voor CMV [R+] (60%)	300	300	300
Waarvan hoog-risico patiënten zijn (50%)	150	150	150
Marktpenetratie (%)	20%	50%	70%
Totaal aantal hoog-risico patiënten	30	75	105
Waarvan laag-risico patiënten zijn (50%)	150	150	150
Marktpenetratie (%)	0%	10%	20%
Totaal aantal laag-risico patiënten	0	15	30
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor letermovir in aanmerking komt	30	90	135

2.2 Substitutie

De fabrikant claimt dat letermovir het eerste middel is voor profylaxe van CMV-activatie en ziekte bij allogene HSCT ontvangers.

Verder rekent de fabrikant kostenbesparingen mee naar aanleiding van het voorkomen van pre-emptieve therapie door het effect van profylaxe. De fabrikant gebruikt hiervoor de resultaten uit de studie van Marty et al.(1) Gegeven de relatieve kleine invloed van deze besparingen op de totale budget impact en relatief onzekere aannames die hiermee gepaard gaan omtrent keuzes voor de specifieke pre-emptieve therapie per patiënt, worden deze besparingen niet meegenomen in de berekeningen voor dit rapport.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Prijs per tablet

Momenteel is letermovir niet opgenomen in de Z-index. De fabrikant heeft aangegeven voornemens te zijn de letermovir, filmomhulde tabletten van 240 mg en 480 mg, met een maximale apotheek inkoopprijs van resp. €150 en €300 per tablet aan te melden.

Behandelduur

Volgens de samenvatting van productkenmerken (SmPC), dient 1 tablet per dag gedurende maximaal 100 dagen toegediend te worden, onder monitoring van het CMV DNA in plasma.(9) Wanneer dit een bepaalde drempelwaarde overschrijdt (bijvoorbeeld >1000 kopieën per ml)(4-6), dient behandeling met letermovir gestaakt te worden en overgestapt te worden naar pre-emptieve therapie.

In dit rapport wordt uitgegaan van de gemiddelde behandelduur van 69 dagen zoals deze in de European Public Assessment Report (EPAR) staat vermeld.(10)

Orale toediening versus intraveneuze (IV) toediening

Deze aanvraag voor opname in het GVS betreft alleen de orale toediening van letermovir in de vorm van filmomhulde tabletten. Letermovir kan tevens via een intraveneus infuus toegediend worden bij patiënten die niet in staat zijn om tabletten te slikken.

In de fase III studie van Marty et al. wordt in totaal 26% van de patiëntpopulatie kort met letermovir i.v. behandeld voordat wordt overgestapt op de orale behandeling. De gemiddelde duur voor IV behandeling bedraagt 12 dagen.(1) In deze berekening, worden de kosten voor tijdelijke IV behandeling in sectie 2.3 buiten beschouwing gelaten. De kosten voor orale behandeling met letermovir vanaf dag 13 tot en met dag 69 worden wél meegenomen.

Dosering per patiënt (240mg vs. 480mg)

Volgens de SmPC is de dosering 480mg/dag, tenzij patiënten tegelijkertijd immunosuppressieve middelen (bijvoorbeeld cyclosporine) toegediend krijgen. In dat geval is de dagdosis 240mg.

In de fase III studie bedragen de percentages van patiënten die 240mg en 480mg gebruikten 52% en 48%, respectievelijk.(1) Vertegenwoordigers van de beroepsgroep geven ook aan dat deze verdeling representatief is voor de Nederlandse praktijk. In de berekeningen voor dit rapport worden deze percentages met betrekking tot de gebruikte dosering toegepast voor zowel de hoog-risico groep als de laag-risico groep.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van letermovir bij de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

	<i>Kosten letermovir per patiënt</i>
Tablet 240mg	
Prijs per tablet/dag = €150	
Behandelduur (alleen oraal) = 69 dagen	$(69 * 150) = €10.350$
Behandelduur (IV vervolgens oraal) = 69-12 = 57 dagen	$(57 * 150) = €8.550$
Tablet 480mg	
Prijs per tablet/dag = €300	
Behandelduur (alleen oraal) = 69 dagen	$(69 * 300) = €20.700$
Behandelduur (IV vervolgens oraal) = 57 dagen	$(57 * 300) = €17.100$

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het totaal aantal allogene HSCT's in Nederland blijft stabiel op 500.
- Het percentage CMV seropositieve ontvangers [R+] blijft komende jaren gelijk, dus 60%.
- De verdeling van patiënten die allogene HSCT ontvangen tussen hoog-risico en laag-risico groepen is gelijk (50% hoog-risico en 50% laag-risico)
- Het is de intentie van behandelaars om letermovir in beginsel bij hoog-risico patiënten te gebruiken. Bij meer ervaring zal letermovir ook ingezet worden bij laag-risico patiënten.
- De marktpenetratie voor letermovir voor hoog-risico patiënten bedraagt resp. 20%, 50% en 70% in het eerste, tweede en derde jaar.
- De marktpenetratie voor letermovir voor laag-risico patiënten bedraagt

- resp. 0%, 10% en 20% in het eerste, tweede en derde jaar.
- Er wordt geen off-label gebruik verwacht van letermovir.
 - De kosten van huidige behandelingen voor profylaxe (bijvoorbeeld voor valaciclovir) zijn relatief laag ten opzichte van de kosten voor letermovir. Hierdoor is de verwachte invloed van kostenbesparingen door substitutie bescheiden en wordt niet meegenomen in deze berekening.
 - Kostenbesparingen door het voorkomen van pre-emptieve therapie hebben een relatief kleine invloed. Bovendien zijn er onzekere aannames gepaard met het berekenen van deze kostenbesparingen, bijvoorbeeld met betrekking tot de gekozen pre-emptieve therapie. Deze kostenbesparingen worden dus niet meegenomen in deze berekening.
 - De percentages patiënten die 240mg dan wel 480mg per dag gebruiken bedragen resp. 52% en 48%. Deze percentages gelden voor zowel hoog- als laag-risico patiënten.

3 Budget impact analyse

3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer letermovir aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Rekening houdend met bovenstaande aannames, bedraagt de verwachte budget impact van letermovir €0,44 miljoen, €1,33 miljoen en €1,99 miljoen in het eerste, tweede en derde jaar, respectievelijk.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van letermovir aan het behandelarsenaal voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Jaar	Risicogroep	Marktpenetratie	Aantal patiënten (alleen oraal + IV vervolgens oraal)	Dosering letermovir (240mg vs. 480mg)	Totale kosten/jaar letermovir
2019	Hoog-risico	20%	22 + 8 = 30	52% vs. 48%	€ 444.150
	Laag-risico	0%	0	52% vs. 48%	
2020	Hoog-risico	50%	56 + 20 = 76	52% vs. 48%	€ 1.332.450
	Laag-risico	10%	11 + 4 = 15	52% vs. 48%	
2021	Hoog-risico	70%	78 + 27 = 105	52% vs. 48%	€ 1.993.500
	Laag-risico	20%	22 + 8 = 30	52% vs. 48%	

4 Conclusie

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van letermovir filmomhulde tabletten (Prevymis®) voor de profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie en -ziekte bij volwassen CMV-seropositieve [R+] ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1,99 miljoen in het derde jaar.

Hierbij bestaat onzekerheid over een aantal aspecten, zoals de verdeling van patiënten die allogene HSCT ontvangen in hoog-risico en laag-risico groepen in Nederlandse behandelcentra en de daadwerkelijke marktpenetratie van letermovir bij zowel hoog-risico als laag-risico patiënten. Echter, de berekende budget impact blijft onder de referentiewaarde van €2,5 miljoen, ook wanneer de mogelijke kostenbesparingen door substitutie en voorkomen pre-emptieve therapie niet meegenomen worden in de berekening. Derhalve verwacht het Zorginstituut dat de budget impact van letermovir de referentiewaarde niet aanzienlijk zal overschrijden.

5 Referenties

- (1) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine* 2017;377(25):2433-44.
- (2) Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/oncology clinics of North America* 2011;25(1):151.
- (3) EMA. SmPC valciclovir (Zelitrex). 1998 (update 2014). (3)
- (4) Meijer E, Zeerleder S, Coenen J. Monitoring, proylaxe en behandeling van CMV-reactivatie | AMC Hematologie. 7-6-2017.
- (5) Erasmus MC. Diagnostiek en behandeling virale infecties - Vademecum Hematologie | Erasmus MC. 4-9-2013.
- (6) Meijer E, Zeerleder S, Coenen J. CMV-reactivatie; monitoring, profylaxe en behandeling - Vademecum Hematologie | VUmc. 2018.
- (7) Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone marrow transplantation* 2014;49(6):744.
- (8) Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten (www.medicijnkosten.nl). 25-04-2018.
- (9) European Medicines Agency. letermovir (Prevymis): Samenvatting van de produktkenmerken. 17-1-2018.
- (10) European Medicines Agency. Prevymis EPAR: Summary for the public. 2018.