

Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-139

Version: 1.0

Stand: 11.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1745

DOI: 10.60584/A23-139

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2023

Interne Projektnummer

A23-139

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-139>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-139>.

Schlagwörter

Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Nutzenbewertung, NCT02137772

Keywords

Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Benefit Assessment, NCT02137772

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und mpn-netzwerk e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie mpn-netzwerk e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Letermovir ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Letermovir wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.27
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.27
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.34
I 4.3 Ergebnisse	I.36
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.44
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.44
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.46
I 6 Literatur	I.49
I Anhang A Suchstrategien.....	I.52
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.53
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.53
I Anhang B.2 Nebenwirkungen	I.54
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.60
I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung).....	I.67
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.68

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.6
Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. beobachtendes Abwarten	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.24
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.26
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo.....	I.28
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.35
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.37
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.38
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.39
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.43
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. beobachtendes Abwarten	I.45
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.47
Tabelle 18: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.48
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo.....	I.60
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.64
Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo.....	I.65
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo	I.67

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen)	I.54
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen) – Effektmodifikation Geschlecht (Männer)	I.55
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen) – Effektmodifikation Geschlecht (Frauen).....	I.56
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen)	I.57
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)	I.58
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs).....	I.59

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APaT	All Participants as Treated
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Letermovir wird die RCT MK-8228-001 herangezogen. Der pU zieht zusätzlich für den Endpunkt Gesamtüberleben die retrospektive Beobachtungsstudie CELESTIAL heran. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie CELESTIAL zum Endpunkt Gesamtüberleben sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Bei der Studie MK-8228-001 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Letermovir mit Placebo. In die Studie

wurden erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor der Randomisierung erfolgt sein. Für den Studieneinschluss war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch das Zentrallabor aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung abgenommenen Plasma-Probe notwendig.

In die Studie wurden insgesamt 570 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Prophylaxe mit Letermovir (N = 376) oder Placebo (N = 194) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt sollte bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation beobachtet werden, weitere Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben wurden bis Woche 48 beobachtet. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verschiedenen Beobachtungsdauern (bis Woche 24 und zusätzlich bis Woche 14 und / oder bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, soweit vorhanden, die Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis Woche 48 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden dagegen nur bis 2 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 16 nach Stammzelltransplantation) erhoben.

Analysepopulationen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu 2 Analysepopulationen vor. Die primären Analysen zu den Nutzenendpunkten wurden basierend auf der Full-Analysis-Set(FAS)-Population durchgeführt. Gegenüber der All-Participants-as-Treated(APaT)-Population, die die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, fehlen in der FAS-Population 70 Patientinnen und Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn eine CMV-Virämie durch das Zentrallabor festgestellt wurde. Sofern bereits eine CMV-Virämie vor Beginn der Therapie mit Letermovir bzw. Placebo vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht mehr möglich und die Einleitung einer präemptiven Therapie regelhaft notwendig. Diese Patientinnen und Patienten sind somit nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ist sachgerecht. Für die

vorliegende Nutzenbewertung werden daher soweit vorhanden die Analysen basierend auf der FAS-Population herangezogen.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen beruhen dagegen auf der APaT-Population. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten in der APaT-Population, bei denen eine CMV-Virämie vor Behandlungsbeginn festgestellt wurde und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, in beiden Studienarmen vergleichbar ist und < 20 % ausmacht, bleibt die Diskrepanz in den Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Dauer der Behandlung mit Letermovir nicht gemäß Fachinformation

Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt. Gemäß aktueller Fachinformation kann eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Prophylaxe bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht. Es ist davon auszugehen, dass eine längere Prophylaxe für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm infrage gekommen wäre. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Es können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung und akute GvHD wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zum relevanten Auswertungszeitpunkt als hoch eingeschätzt. Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der

Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Da für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie eine Verlängerung der Prophylaxe über 100 Tage hinaus infrage gekommen wäre, erfolgte die Behandlung mit Letermovir für diese Patientinnen und Patienten nicht gemäß der Fachinformation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie MK-8228-001 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Akute GvHD

Für den Endpunkt akute GvHD zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***FACT-BMT***

Für den FACT-BMT-Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Gesamtrate SUEs ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Subgruppe der Frauen. Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering. Dem steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren, jedoch maximal beträchtlichen, Ausmaßes für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden im Vergleich zu den anderen Endpunkten stark verkürzt beobachtet. Sie bilden daher nicht die Therapiestrategien der beiden Studienarme inklusive der präemptiven Therapie bei CMV-Reaktivierung ab. Es ist unklar, ob sich potenziell weitere bzw. andere positive / negative Effekte der Kategorie Nebenwirkungen bei einer adäquaten Beobachtungszeit ergeben hätten. Insgesamt werden durch diese Unsicherheit die beobachteten positiven Effekte nicht gänzlich infrage gestellt. Eine Quantifizierung des Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir.

Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Letermovir (Stand zum 20.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Letermovir (letzte Suche am 18.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Letermovir (letzte Suche am 21.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Letermovir (letzte Suche am 21.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Letermovir (letzte Suche am 19.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch, dennoch legt er zusätzlich Ergebnisse der Beobachtungsstudie CELESTIAL zum Endpunkt Gesamtüberleben vor und berücksichtigt diese bei der Ableitung des Zusatznutzens [2]. Die Daten dieser Studie sind jedoch für die Nutzenbewertung von Letermovir nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie CELESTIAL beschrieben und die Gründe für die Nichteignung dieser Studie dargestellt.

Studie CELESTIAL

Bei der Studie CELESTIAL handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung mit Letermovir. In die Studie wurden erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten erfolgte an 6 Zentren in Deutschland. In der Studie wurden Patientinnen und Patienten, die eine Prophylaxe mit Letermovir erhielten mit einer retrospektiv zusammengestellten Kontrollgruppe verglichen.

Insgesamt wurden je 200 Patientinnen und Patienten in den Letermovir-Arm und die Kontrollgruppe der Studie CELESTIAL eingeschlossen. Patientinnen und Patienten im Letermovir-Arm wurden zwischen 17.08.2021 und 20.09.2023 in die Studie eingeschlossen. In die Kontrollgruppe wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Zulassung von Letermovir im Zeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2017 eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten. Um eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen in

den beiden Studienarmen zu erreichen, wurde für jede Patientin bzw. Patienten im Letermovir-Arm eine Patientin bzw. Patient aus dem jeweils gleichen Zentrum in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Die Auswahl der Patientinnen und Patienten für die Kontrollgruppe erfolgte unter Berücksichtigung des Risikos für eine CMV-Erkrankung sowie des Alters. Die Kriterien für das Risiko einer CMV-Erkrankung entsprachen dabei den in der Studie MK-8228-001 angewendeten Kriterien (siehe Tabelle 8). Zudem musste die Patientin oder der Patient mindestens bis zu dem Tag nach Transplantation keine CMV-Virämie aufweisen, zu dem die entsprechende Patientin bzw. der entsprechende Patient im Letermovir-Arm mit der Einnahme von Letermovir begann. Sollten auf Basis dieser Kriterien mehrere Patientinnen und Patienten für die Auswahl infrage kommen, wurden weitere Auswahlkriterien (z. B. Kalendertag der Stammzelltransplantation, Geschlecht oder der Stammzelltransplantation zugrunde liegende Erkrankung) herangezogen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis 48 Wochen nach Stammzelltransplantation beobachtet. Primäres Studienziel war die Vermeidung einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion definiert als Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder Einleiten einer präemptiven Therapie basierend auf dem Nachweis einer CMV-Virämie.

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie CELESTIAL zum Endpunkt Gesamtüberleben sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Zwar berücksichtigt der pU verschiedene Patientencharakteristika bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe, um trotz fehlender Randomisierung eine Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen zu erreichen. Eine systematische Identifikation potenzieller Confounder (Störgrößen) wird im Studienbericht zur Studie CELESTIAL jedoch nicht beschrieben. Es ist somit nicht gewährleistet, dass alle relevanten Confounder identifiziert und bei der Zusammenstellung der Kontrollgruppe berücksichtigt wurden. Zudem wurden Verfahren zur Adjustierung nach Confoundern, die einen möglichen verzerrenden Effekt adäquat berücksichtigen können (z. B. Propensity-Score-Gewichtung) [3], in der Studie CELESTIAL nicht durchgeführt. Zusätzlich wird die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen in den beiden Studienarmen dadurch eingeschränkt, dass die Patientinnen und Patienten im Letermovir-Arm zwischen 2021 und 2023 eine Stammzelltransplantation erhielten, die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe aber bereits zwischen 2016 und 2017. Der Versorgungskontext unterscheidet sich potenziell somit zwischen den Studienarmen. Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MK-8228-001	ja	ja	nein	ja [4-6]	ja [7,8]	ja [9-11]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MK-8228-001 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein, der jedoch für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich die Ergebnisse der Studie CELESTIAL heranzieht (siehe Kapitel I 3).

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MK-8228-001	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene CMV-seropositive ^b Empfänger bzw. Empfängerinnen einer allogenen HSZT ^c	Letermovir (N = 376) ^{d, e} Placebo (N = 194) ^{d, e}	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 Tage vor HSZT bis 28 Tage nach HSZT <p>Behandlung^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn innerhalb von 28 Tagen nach HSZT bis Woche 14 nach HSZT (bis zu 100 Tage) <p>Beobachtung^g:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis Woche 48 nach HSZT 	<p>67 Zentren in:</p> <p>Belgien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Litauen, Neuseeland, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA</p> <p>06/2014–11/2016</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12.09.2016 (Woche 24 nach HSZT)^h ▪ 28.01.2017 (Woche 48 nach HSZT)ⁱ 	<p>primär: klinisch bedeutsame CMV-Infektion bis Woche 24 nach HSZT^j</p> <p>sekundär:</p> <p>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. seropositiver Test auf CMV innerhalb eines Jahres vor allogener HSZT</p> <p>c. Erhalt einer ersten allogenen HSZT (Transplantation von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. Für den Studieneinschluss war ein negativer Test auf CMV-DNA durch das Zentrallabor aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung abgenommenen Plasma-Probe notwendig.</p> <p>d. Der pU zieht für die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte die FAS-Population heran. Diese ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn durch das Zentrallabor festgestellt wurde.</p> <p>e. Der pU zieht für die Analysen zu Nebenwirkungen die APaT-Population heran. Diese ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben.</p> <p>f. Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der HSZT verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen (dies entspricht Woche 14 nach HSZT). Falls die Therapie 28 Tage nach HSZT verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach HSZT).</p> <p>g. Die Beobachtung des primären Studienendpunkts erfolgte bis Woche 24 nach HSZT. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 2 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 16 nach HSZT) beobachtet.</p> <p>h. Datenbankschluss nach Erreichen des primären Endpunkts (Studienbericht zu Woche 24)</p> <p>i. finaler Datenbankschluss (Studienbericht zu Woche 48)</p> <p>j. definiert als Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV (basierend auf dem Nachweis einer CMV-Virämie und dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten) bis Woche 24 nach HSZT</p> <p>APaT: All Participants as Treated; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FAS: Full Analysis Set; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MK-8228-001	<p>Letermovir</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 480 mg 1-mal täglich oral oder i. v.^a oder ▪ 240 mg 1-mal täglich oral oder i. v.^a bei gleichzeitiger Gabe einer CsA-haltigen GvHD-Prophylaxe <hr/> <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Letermovir-Arm: Falls CsA nach Beginn der Behandlungsphase eingenommen wurde, sollte die Dosis von 480 mg auf 240 mg reduziert werden. Falls die CsA-Einnahme während der Behandlungsphase permanent oder für einen langen Zeitraum unterbrochen wurde, sollte die nächste Letermovir-Dosis (Einnahme innerhalb von 24 Stunden) von 240 mg auf 480 mg erhöht werden. ▪ Abbruch der Studienmedikation, sofern die Kriterien einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion erfüllt waren^b <hr/> <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antimikrobielle Standardprophylaxe (z. B. Levofloxacin bei bakteriellen Infektionen, Fluconazol / Voriconazol / Posaconazol bei fungalen Infektionen) ▪ Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir zur Prophylaxe und Behandlung von HSV- oder VZV-Infektionen in Dosierungen unterhalb der unten genannten Dosierungen ▪ alle Konditionierungstherapien (u. a. myeloablative, nichtmyeloablative, Konditionierung mit reduzierter Intensität) ▪ vorherige oder laufende Transplantatmanipulationen (inklusive verschiedener ex-vivo oder in-vivo T-Zell-Depletions- oder Selektionsverfahren) ▪ GvHD-Prophylaxe ▪ Mycophenolat-Mofetil <hr/> <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige allogene HSZT^c <p><u>antivirale Medikation oder Therapie zur Prävention oder Behandlung von CMV, u. a.^d:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab 7 Tage vor dem Screening <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ganciclovir ▫ Valganciclovir ▫ Foscarnet ▫ Aciclovir (in Dosen > 3200 mg oral pro Tag oder > 25 mg/kg i. v. pro Tag) ▫ Valaciclovir (in Dosen > 3000 mg oral pro Tag) ▫ Famciclovir (in Dosen > 1500 mg oral pro Tag) ▪ ab 30 Tage vor dem Screening <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cidofovir ▫ CMV-Hyperimmunglobulin 	Placebo 1-mal täglich oral oder i. v. ^a

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Bei Patientinnen und Patienten, denen das Schlucken nicht möglich war und / oder eine Erkrankung entwickelten, die die Aufnahme der oralen Formulierung bei oder nach der Randomisierung beeinträchtigen könnte, konnte die Studientherapie mit der i. v.-Formulierung begonnen bzw. auf diese umgestellt werden.</p> <p>b. Bei Einleiten einer präemptiven Therapie bzw. Behandlung einer CMV-Endorganerkrankung musste das Vorliegen einer CMV-Virämie durch das Zentrallabor bestätigt werden. Bei einem negativen Test auf CMV-DNA durch das Zentrallabor konnte die präemptive Therapie abgebrochen werden und die Studienmedikation fortgesetzt werden. Die Unterbrechung der Therapie durfte nicht mehr als 7 Tage andauern.</p> <p>c. vorherige autologe HSZT waren erlaubt</p> <p>d. Bei Abbruch der Studienmedikation infolge einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion sollte die Patientin bzw. der Patient nach lokalem Standard therapiert werden. Die aufgeführten nicht erlaubten Begleitbehandlungen gegen CMV konnten in diesem Fall angewendet werden.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; CsA: Ciclosporin A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSV: Herpes-Simplex-Virus; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VZV: Varizella-Zoster-Virus</p>	

Bei der Studie MK-8228-001 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Letermovir mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor der Randomisierung erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit vorheriger allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, jedoch war eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erlaubt. Für den Studieneinschluss war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch das Zentrallabor aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung abgenommenen Plasma-Probe notwendig.

In die Studie wurden insgesamt 570 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Prophylaxe mit Letermovir (N = 376) oder Placebo (N = 194) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Endorganerkrankung (hohes Risiko vs. niedriges Risiko).

Die Studienmedikation konnte in beiden Studienarmen sowohl oral als auch als intravenöse Infusion verabreicht werden und erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation (zur Dauer der Behandlung siehe weiter unten) [12,13]. Bei oraler Gabe beträgt die empfohlene Dosis eine 480 mg-Tablette täglich [12]. Davon abweichend war in der Studie auch eine Gabe von 2 240 mg-Tabletten möglich. Gemäß Angaben im Studienbericht zeigen Untersuchungen zur Bioäquivalenz jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden

Dosierungsschemata [4]. Diese Abweichung bleibt daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Bei Auftreten einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Endorganerkrankung wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und eine präemptive Therapie bzw. eine Behandlung der CMV-Endorganerkrankung nach lokalem Standard begonnen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt sollte bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation beobachtet werden, weitere Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben wurden bis Woche 48 beobachtet. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verschiedenen Beobachtungsdauern (bis Woche 24 und zusätzlich bis Woche 14 und / oder bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, soweit vorhanden, die Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis Woche 48 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken. Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden dagegen nur bis 2 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 16 nach Stammzelltransplantation) erhoben.

Analysepopulationen

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu 2 Analysepopulationen vor. Die primären Analysen zu den Nutzenendpunkten wurden basierend auf der Full-Analysis-Set(FAS)-Population durchgeführt. Zusätzlich legt der pU für einen Teil der Nutzenendpunkte Sensitivitätsanalysen auf Basis der All-Participants-as-Treated(APaT)-Population vor. Gegenüber der APaT-Population, die die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (Letermovir: N = 373, Placebo: N = 192), fehlen in der FAS-Population 70 Patientinnen und Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn eine CMV-Virämie durch das Zentrallabor festgestellt wurde (Letermovir: N = 325, Placebo: N = 170). Sofern bereits eine CMV-Virämie vor Beginn der Therapie mit Letermovir bzw. Placebo vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht mehr möglich und die Einleitung einer präemptiven Therapie regelhaft notwendig [14]. Diese Patientinnen und Patienten sind somit nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten ist sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher soweit vorhanden die Analysen basierend auf der FAS-Population herangezogen.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen beruhen dagegen auf der APaT-Population. Da der Anteil der Patientinnen und Patienten in der APaT-Population, bei denen eine CMV-Virämie vor Behandlungsbeginn festgestellt wurde und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, in beiden Studienarmen vergleichbar ist und < 20 % ausmacht (48/373 Patientinnen und Patienten [12,9 %] im Interventionsarm bzw. 22/192 Patientinnen und Patienten [11,5 %] im Vergleichsarm), bleibt die Diskrepanz in den Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Dauer der Behandlung mit Letermovir nicht gemäß Fachinformation

Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt. Gemäß aktueller Fachinformation kann eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein [12,13]. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Prophylaxe bestand in der Studie MK-8228-001 jedoch nicht. Die in der Fachinformation aufgeführten Risikofaktoren für eine späte CMV-Reaktivierung decken sich weitestgehend mit den in der Studie angewendeten Kriterien zur Risikostratifizierung (siehe Tabelle 8). Zu Studienbeginn wiesen im Interventionsarm 102 Patientinnen und Patienten (31,4 %) ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung auf. Bei 11 dieser Patientinnen und Patienten wurde die Prophylaxe mit Letermovir vorzeitig abgebrochen und eine präemptive Therapie gegen CMV eingeleitet. Bis Woche 14 nach Stammzelltransplantation sind im Interventionsarm 17 Patientinnen und Patienten verstorben. Angaben zum Risikostatus dieser Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Für mindestens 74 Patientinnen und Patienten (22,8 %) im Interventionsarm wäre somit eine längere Prophylaxe über 100 Tage hinaus infrage gekommen.

In der Fachinformation werden darüber hinaus als weitere Risikofaktoren der Erhalt von Anti-Thymozyten-Globulin sowie der Erhalt von Alemtuzumab genannt [12,13]. In der Studie erhielten im Interventionsarm 11 Patientinnen und Patienten Alemtuzumab (3,4 %) und 116 Patientinnen und Patienten (35,7 %) Anti-Thymozyten-Globulin. Wie viele dieser Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung aufwiesen geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zusätzlich zu den mindestens 74 Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn ein hohes Risiko aufwiesen, noch für weitere Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine längere Prophylaxe aufgrund weiterer im Studienverlauf aufgetretener Faktoren infrage gekommen wäre.

Zusammenfassend wäre für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm gemäß Fachinformation eine verlängerte Prophylaxe mit Letermovir infrage

gekommen, die in der Studie jedoch nicht durchgeführt wurde. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Es können daher für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie MK-8228-001 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt.

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten soll im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Nachweis einer CMV-Virämie eine präemptive Therapie begonnen werden [14]. Die Leitlinie gibt zudem an, dass die CMV-DNA-Konzentration in den ersten 100 Tagen nach Stammzelltransplantation mindestens wöchentlich mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion-Testung bestimmt werden soll [14]. Ein einheitlicher Schwellenwert, der eine therapeutische Intervention bedingt wird nicht benannt. Für den Beginn der präemptiven Therapie sollen Schwellenwerte in Abstimmung mit dem lokalen Zentrum verwendet werden. Als Standard für die präemptive Therapie empfiehlt die Leitlinie die Gabe von Valganciclovir oder Ganciclovir. Als Alternative bei Nichtansprechen oder bei Neutropenie wird Foscarnet empfohlen.

In der Studie MK-8228-001 wurde die CMV-DNA-Konzentration bei allen Patientinnen und Patienten mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion-Testung durch ein Zentrallabor bestimmt. Die Untersuchung erfolgte wöchentlich bis zum Behandlungsende, anschließend alle 2 Wochen bis Woche 24 und schließlich alle 8 Wochen bis Woche 48. Empfehlungen für Schwellenwerte zur Einleitung einer präemptiven Therapie erfolgten risikoadaptiert und in Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt, waren jedoch nicht verpflichtend. Vorgaben zur Durchführung der präemptiven Therapie wurden in der Studie nicht gemacht. Gemäß Angaben im Studienbericht wurden bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation die Wirkstoffe Valganciclovir, Ganciclovir und Foscarnet als Begleitmedikation verabreicht.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie MK-8228-001 hinreichend umgesetzt.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Letermovir	Placebo
Charakteristikum	N^a = 325	N^a = 170
Kategorie		
MK-8228-001		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (13)	52 (14)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	39 / 61
Geografische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	31 (10)	7 (4)
Lateinamerika	4 (1)	2 (1)
Europa	161 (50)	87 (51)
Nordamerika	129 (40)	74 (44)
Risikostratum ^b , n (%)		
hoch	102 (31)	45 (26)
niedrig	223 (69)	125 (74)
Engraftment zu Studienbeginn, n (%)		
ja	103 (32)	63 (37)
nein	219 (67)	105 (62)
unbekannt	3 (< 1)	2 (1)
Immunsuppressiva, n (%)		
Ciclosporin A	162 (50)	90 (53)
Tacrolimus	145 (45)	69 (41)
andere	18 (6)	9 (5)
unbekannt	0 (0)	2 (1)
Hauptgrund für die Transplantation, n (%)		
akute lymphatische Leukämie	26 (8)	14 (8)
akute myeloische Leukämie	127 (39)	60 (35)
aplastische Anämie	7 (2)	10 (6)
chronische lymphatische Leukämie	10 (3)	4 (2)
chronische myeloische Leukämie	17 (5)	6 (4)
Lymphom	37 (11)	24 (14)
myelodysplastisches Syndrom	57 (18)	22 (13)
Myelofibrose	9 (3)	6 (4)
Plasmazellmyelom	11 (3)	9 (5)
andere	24 (7)	15 (9)
CMV-Serostatus der Spenderinnen und Spender, n (%)		
positiv	200 (62)	98 (58)
negativ	122 (38)	72 (42)
unbekannt	3 (< 1)	0 (0)
Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung, Median [Q1; Q3]	8,0 [4,0; 17,0]	9,0 [4,0; 19,0]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Letermovir N ^a = 325	Placebo N ^a = 170
Therapieabbruch, n (%)	106 (28 %) ^c	112 (58 %) ^c
Studienabbruch, n (%)	132 (35 %) ^d	75 (39 %) ^d
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn durch das Zentrallabor festgestellt wurde. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung mussten mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllen: 1.) HLA-verwandte (Geschwister-) Spenderinnen oder Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden 3 HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR; 2.) nicht verwandte Spenderinnen oder Spender mit wenigstens einer Diskrepanz an einem der folgenden 4 HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1; 3.) haploidentische Spenderinnen oder Spender; 4.) Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle; 5.) Einsatz eines ex vivo T-Zell-depletierten Transplantats; 6.) GvHD-Grad ≥ 2, welcher die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids).</p> <p>c. Basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten (Letermovir N = 376 bzw. Placebo N = 194). Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: fehlende Wirksamkeit (24 vs. 82), unerwünschtes Ereignis (42 vs. 19), Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten (20 vs. 4).</p> <p>d. Basierend auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten (Letermovir N = 376 bzw. Placebo N = 194). Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Tod (71 vs. 44), Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten (28 vs. 17), Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers (15 vs. 5).</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HLA: humanes Leukozyten Antigen; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MK-8228-001 weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 51 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen bestand mit 54 % bzw. 61 % eine Mehrheit der Studienpopulation aus Männern. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies gemäß der in der Studie verwendeten Risikostratifizierung (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2) zu Studienbeginn ein niedriges Risiko für eine CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung auf. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielt ein Transplantat einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders. Bezogen auf die Gesamtzahl aller randomisierten Patientinnen und Patienten traten Therapieabbrüche im Vergleichsarm mit 58 % deutlich häufiger auf als im Interventionsarm mit 28 %. Die Anzahl der Studienabbrüche ist zwischen den Armen vergleichbar (35 % vs. 39 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie MK-8228-001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-001 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Letermovir auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch den vorangegangenen Textabschnitt zur Behandlung mit Letermovir sowie Abschnitt I 4.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung
 - schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung
 - akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ^a	Akute GvHD ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)
MK-8228-001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung</p> <p>b. definiert als akute GvHD mit Schweregrad ≥ 2</p> <p>c. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen (siehe nachfolgenden Textabschnitt)</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu den Endpunkten

Gesamtüberleben

Eine Erfassung des Überlebensstatus über Studienabbruch hinaus war in der Studie MK-8228-001 nicht geplant. Für den Zeitraum nach Studienabbruch wurde der Überlebensstatus erst post hoc nach Aufforderung durch die Food and Drug Administration erfasst. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der nachträglich nach Studienabbruch erhobenen Daten zum Überlebensstatus vor. Für 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (3,1 %) und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (2,4 %) fehlen Angaben zum Überlebensstatus nach Studienabbruch. Da nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten betroffen ist und dieser Anteil in den Studienarmen vergleichbar ist, bleibt die Unsicherheit bezüglich des Überlebensstatus der 14 Patientinnen und Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Zusätzlich zu der Auswertung bis Woche 48 legt der pU eine Auswertung bis Woche 24 sowie Auswertungen aus der Studie CELESTIAL bis Woche 48 vor. Die Studie

CELESTIAL ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Kapitel I 3). Für die Nutzenbewertung wird wie zuvor beschrieben die Auswertung aus der Studie MK-8228-001 bis Woche 48 herangezogen, die die gesamte Studiendauer und somit einen wesentlich längeren Beobachtungszeitraum als die Auswertung bis Woche 24 umfasst.

Kombinierter Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den kombinierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion heranzieht. Dies wird im Folgenden begründet.

Der vom pU herangezogene kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion umfasst die folgenden 2 Komponenten:

- Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV
- Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant sind.

Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV

Für die Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV ist die Patientenrelevanz nicht gegeben. Der Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV erfolgte in der Studie basierend auf dem Nachweis einer CMV-Virämie (regelmäßige Bestimmung über den Studienverlauf unabhängig von einer Symptomatik) und dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten. Da der Nachweis einer CMV-Virämie nicht zwangsläufig eine spürbare Symptomatik für die Patientin bzw. den Patienten bedingt, ist der Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV in der vorliegenden Situation nicht unmittelbar patientenrelevant. Mögliche Vor- und Nachteile, die sich aufgrund des Einleitens einer präemptiven Therapie ergeben sollten sich dagegen in anderen patientenrelevanten Endpunkten, wie z. B. UEs, widerspiegeln. Zudem liegen Ergebnisse zum Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV lediglich bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation vor. Des Weiteren ist anzumerken, dass die präemptive Therapie einen wesentlichen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstellt und ebenfalls Bestandteil der Therapiestrategie im Interventionsarm bei Versagen der Prophylaxe mit Letermovir ist.

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Zum Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung legt der pU im Dossier Auswertungen bis Woche 14, bis Woche 24 sowie bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation vor. Das Vorliegen einer CMV-Endorganerkrankung musste durch

ein unabhängiges, verblindetes Clinical Adjudication Committee bestätigt werden. In der Komponente Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wurden verschiedene Ereignisse mit Beteiligung eines Organsystems erfasst. Aufgetreten sind in der Studie MK-8228-001 CMV-bedingte gastrointestinale Erkrankungen (n = 11), CMV-Pneumonien (n = 1) und CMV-Retiniden (n = 2). CMV-bedingte gastrointestinale Erkrankungen und CMV-Pneumonien wurden in der Studie anhand von Symptomen und dem Nachweis von CMV in gewebespezifischen Proben diagnostiziert. Die Diagnose einer CMV-Retinitis erfolgte durch einen Ophthalmologen anhand typischer Läsionen der Netzhaut. Es ist unklar, ob die beiden aufgetretenen CMV-Retiniden mit spürbaren Symptomen einhergingen. Der Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wird dennoch hinreichend sicher als patientenrelevant erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Anteil fehlender Werte und Ersetzungsstrategien

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen bei > 30 %. Der überwiegende Teil der fehlenden Werte ist in beiden Behandlungsarmen durch einen Studienabbruch vor Woche 48 zu erklären, wobei der häufigste Grund für einen Studienabbruch der Tod war. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten fehlende Werte aufgrund eines Studienabbruchs aus anderen Gründen als dem Tod aufweisen. Die Angaben zu Todesfällen weisen jedoch darauf hin, dass dieser Anteil bei 10-15% liegt.

In seiner Hauptanalyse ersetzt der pU die fehlenden Werte mittels des präspezifizierten Non-Completer = Failure (NC = F) Ansatzes. D. h. für Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen oder zu denen zu Woche 48 kein Wert vorlag, wird angenommen, dass ein Ereignis aufgetreten ist. Zusätzlich legt der pU ergänzende Analysen vor, bei denen die in der Studie tatsächlich aufgetretenen Ereignisse separat von den Studienabbrüchen und der Anzahl zu Woche 48 fehlender Werte deskriptiv dargestellt werden. Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten im Vergleich zu den tatsächlich beobachteten Ereignissen (112 [34,5 %] vs. 8 [2,5 %] im Interventionsarm und 62 [36,5 %] vs. 6 [3,5 %] im Vergleichsarm) ist die vom pU herangezogene Analyse basierend auf dem NC = F Ansatz nicht sinnvoll interpretierbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung daher die Analyse auf Basis der tatsächlich aufgetretenen Ereignisse dargestellt. Die sich aus dem hohen Anteil fehlender Werte ergebende Unsicherheit wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse adressiert (siehe Abschnitt I 4.2).

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung

Der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierungen / CMV-Erkrankungen ist definiert als erneute Hospitalisierung bedingt durch eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung, die nach der

initialen Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte. Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers, dass es sich um stationäre Aufenthalte unabhängig von der Dauer des Aufenthaltes handelte. Darüber hinaus liegen keine Angaben dazu vor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund einer CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung erfolgte. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes erfolgte. Da der pU in Modul 4 A angibt, dass es sich um stationäre Aufenthalte handelte, ist zudem davon auszugehen, dass es sich bei den Ereignissen um nicht kurzfristige Aufenthalte im Krankenhaus handelte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Hospitalisierung aufgrund einer CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung herangezogen. Wie zuvor für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung beschrieben, ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zum relevanten Auswertungszeitpunkt Woche 48 nach Stammzelltransplantation hoch. Die sich aus dem hohen Anteil fehlender Werte ergebende Unsicherheit wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse adressiert (siehe Abschnitt I 4.2).

Bakterielle und / oder fungale Infektionen

Der Endpunkt war definiert als das Auftreten einer opportunistischen bakteriellen und / oder fungalen Infektion, wobei die Einordnung als opportunistische Infektion der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt oblag. Prinzipiell wäre jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Auswertung jeglicher patientenrelevanter Infektionen notwendig, unabhängig davon, ob es sich nach der Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes um opportunistische Infektionen handelt. Diese Auswertung sollte auch virale und parasitäre Infektionen umfassen, um die in der Studie aufgetretenen Infektionen vollumfänglich abzubilden. Zudem sollte eine Aufteilung der aufgetretenen Infektionen nach Schweregrad (UEs und SUEs) erfolgen. Es ist zusätzlich anzumerken, dass aus den Angaben des pU im Dossier nicht ersichtlich ist, ob die Erhebung in der Studie systematisch erfolgte. So wurden gemäß Angaben des pU bakterielle und / oder fungale Infektionen bis Woche 16 nach Stammzelltransplantation als UE dokumentiert. Ereignisse, die ab Woche 17 bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation auftraten wurden nur dann als UEs erfasst, wenn diese tödlich waren oder als therapiebedingte SUEs eingestuft wurden. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass opportunistische Infektionen bis Woche 48 im Rahmen des Health Outcome Assessment erhoben wurden. Es ist insgesamt unklar, welche Ereignisse (UEs, SUEs, Erhebungen im Rahmen des Health Outcome Assessment) in den Endpunkt bakterielle und / oder fungale Infektionen eingehen. Der Endpunkt bakterielle und / oder fungale Infektionen wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Akute und / oder chronische GvHD

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers ist der Endpunkt definiert als das Auftreten einer akuten und / oder chronischen GvHD des Schweregrads ≥ 2 , die den Einsatz systemischer Kortikosteroide erfordert. In der Studie erfolgte allerdings lediglich für die akute

GvHD eine Einteilung nach Schweregraden gemäß der Klassifikation nach Glucksberg, nicht jedoch für die chronische GvHD. Nach Abgleich mit dem Studienbericht beziehen sich die in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse auf jegliche akute und / oder chronische GvHD unabhängig vom Schweregrad. Eine akute GvHD mit Schweregrad 1 ist jedoch nicht zwangsläufig patientenrelevant, da diese potenziell nur auf der Veränderung von Laborparametern beruht [15]. In die Auswertungen bis Woche 48 gehen in relevantem Umfang akute GvHD mit Schweregrad 1 ein (n = 73 im Interventionsarm [22,5 %] und n = 37 im Vergleichsarm [21,8 %]). Für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ist somit nicht sichergestellt, dass die in Modul 4 A vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts eine spürbare Symptomatik abbildet. Es ist zudem unklar, welche Ereignisse (UEs, SUEs, Erhebungen im Rahmen des Health Outcome Assessment) in den Endpunkt akute und / oder chronische GvHD eingehen. Im Studienbericht legt der pU zusätzlich separate Auswertungen zu akuten GvHD (getrennt nach Schweregrad) und chronischen GvHD vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen zu akuten GvHD mit Schweregrad ≥ 2 trotz der Unsicherheit, welche der Ereignisse in der Auswertung berücksichtigt wurden, herangezogen. Dies ist darin begründet, dass nicht davon ausgegangen wird, dass ein relevanter Anteil an akuten GvHD Ereignissen nach Woche 16 aufgetreten ist.

Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS

Die in Modul 4 A dargestellten Rücklaufquoten zur Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS stimmen nicht mit den Angaben in Anhang 4 G des aktuellen Dossiers sowie den Angaben im Studienbericht überein. Es ist somit unklar, auf welchen Rückläufen die im Dossier des pU vorgelegten Responderanalysen zur EQ-5D VAS tatsächlich basieren. Im Dossier zur Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 macht der pU Angaben zu Rücklaufquoten, die mit denen im Studienbericht übereinstimmen [11]. Der pU legt im damaligen Dossier Responderanalysen unter Verwendung des Responsekriteriums 10 Punkte (entsprechend 10 % der Skalenspannweite) sowie Analysen stetiger Daten vor. Die Responderanalysen sind aufgrund des Responsekriteriums nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen der stetigen Daten aus dem Dossier zur G-BA Bewertung von 2018 herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des FACT-BMT-Gesamtscores

Der FACT-BMT ist ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Krebspatientinnen und -patienten, die eine Knochenmarktransplantation erhalten haben [17]. In der Studie wurde die aktuelle Version 4 des Instruments verwendet. Gemäß Scoring Manual (Version 4) sind zur Bildung des Gesamtscores 37 Items,

darunter 10 der insgesamt 23 Items der BMT-Subskala, heranzuziehen (Skalenspannweite 0 bis 148 Punkte) [18]. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, die Berechnung des Gesamtscores unter Berücksichtigung von 12 Items der BMT-Subskala vorzunehmen (Skalenspannweite 0 bis 156 Punkte), um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen.

Die vom Scoring Manual abweichende Auswertung auf Basis von 12 Items der BMT-Subskala ist nicht sachgerecht. Im Dossier zur G-BA Bewertung von 2018 legt der pU sowohl Auswertungen unter Berücksichtigung von 10 Items der BMT-Subskala vor als auch Auswertungen basierend auf 12 Items der BMT-Subskala vor [11]. Der pU legte im Rahmen dieser Erstbewertung für den FACT-BMT-Gesamtscore sowohl Analysen stetiger Daten als auch Responderanalysen unter Verwendung des Responsekriteriums 5 Punkte (entsprechend 3,4 % der Skalenspannweite bei Berücksichtigung von 10 Items der BMT-Subskala) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die im Dossier zur G-BA Bewertung von 2018 dargestellten stetigen Analysen zum FACT-BMT-Gesamtscore, die entsprechend den Vorgaben des Scoring Manuals auf Basis von 10 Items der BMT-Subskala durchgeführt wurden, herangezogen. Die damals vorgelegten Responderanalysen sind aufgrund des verwendeten Responsekriteriums nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Beobachtungsdauer der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie MK-8228-001 war die Beobachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen nur bis 2 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 16 nach Stammzelltransplantation) geplant. Aufgrund von Therapieabbrüchen (die häufigsten Gründe waren fehlende Wirksamkeit, UEs sowie Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten) wurden die UEs im Median im Interventionsarm nur 3,2 Monate und im Vergleichsarm nur 2,3 Monate beobachtet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird bei auftretender CMV-Reaktivierung eine präemptive Therapie eingeleitet (siehe Abschnitt I 3.2). Im Vergleichsarm wurden bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation bei 40,0 % der Patientinnen und Patienten eine präemptive Therapie eingeleitet. Die präemptive Therapie stellt somit einen wesentlichen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten dar und ist ebenfalls Bestandteil der Therapiestrategie im Interventionsarm bei Versagen der Prophylaxe mit Letermovir. Potenzielle UEs infolge der präemptiven Therapie werden aufgrund der kurzen Nachbeobachtung von 2 Wochen nach Therapieabbruch jedoch nicht (in vollem Ausmaß) erfasst. Dies betrifft z. B. myelotoxische Effekte der präemptiven Therapie. Die in der Studie erhobenen Daten zu UEs bilden somit die potenziell negativen Effekte der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten inklusive präemptiver Therapie

im Vergleichsarm nicht vollumfänglich ab. Zudem zeigt sich, dass auch im Interventionsarm nach Beendigung der Studienmedikation und damit Abbruch der Nachbeobachtung der UEs vermehrt eine präemptive Therapie eingeleitet wurde. So wurden im Interventionsarm bis zum Behandlungsende zu Woche 14 nach Stammzelltransplantation bei 7,4 % der Patientinnen und Patienten eine präemptive Therapie eingeleitet, während zu Woche 24 nach Stammzelltransplantation bereits bei 16,0 % der Patientinnen und Patienten eine präemptive Therapie begonnen wurde. Die nach Beendigung der Behandlung mit Letermovir potenziell infolge der präemptiven Therapie auftretenden UEs werden aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer jedoch nicht mehr erfasst. Um einen adäquaten Vergleich der Therapiestrategie von Letermovir mit präemptiver Therapie bei Versagen der Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit präemptiver Therapie bei CMV-Reaktivierung zu ermöglichen, wäre somit eine deutlich längere Beobachtung über das Behandlungsende hinaus, die auch potenzielle UEs infolge der präemptiven Therapie vollumfänglich erfasst, notwendig gewesen. Es ist insgesamt unklar, ob sich potenziell weitere bzw. andere positive / negative Effekte in den Endpunkten zu UEs bei einer adäquaten Beobachtungszeit ergeben hätten. Trotz der beschriebenen Unsicherheiten werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ereigniszeitanalysen zu Nebenwirkungen herangezogen, die bestehenden Limitationen jedoch in der Gesamtabwägung adressiert.

SUEs und Abbruch wegen UEs

In die in Modul 4 A des Dossiers dargestellten Auswertungen zu Nebenwirkungen gehen in relevantem Umfang CMV-Infektionen ein (siehe I Anhang C). Dabei bildet dieses Ereignis keine Nebenwirkung, sondern vielmehr ein Versagen der Prophylaxe ab. In Anhang 4 G des Dossiers legt der pU Auswertungen zu Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektionen, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu SUEs und Abbrüche wegen UEs aus Anhang 4 G des Modul 4 exklusive dieser Ereignisse herangezogen, um Ereignisse, die die Grunderkrankung abbilden (CMV-Infektion, CMV-Virämie) nicht mit zu erfassen. Zwar sind in diesen Auswertungen zusätzlich die Ereignisse GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen nicht berücksichtigt, der Vergleich zwischen den Auswertungen inklusive sowie exklusive der Ereignisse ergibt jedoch, dass die Nichtberücksichtigung der Ereignisse GvHD und bakteriellen und / oder fungale Infektionen sich nicht relevant auf die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs auswirken.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ^a	Akute GvHD ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT)	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)
MK-8228-001	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^e	H ^e	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f
<p>a. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung</p> <p>b. definiert als akute GvHD mit Schweregrad ≥ 2</p> <p>c. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und /oder fungale Infektionen (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>d. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten</p> <p>e. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; H: hoch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung, schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung und akute GvHD wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte zum relevanten Auswertungzeitpunkt als hoch eingeschätzt. Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (zum Endpunkt

Gesundheitszustand lag für 20,6 % bzw. 18,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm kein Wert zu Studienbeginn vor und zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lag für 25,2 % bzw. 20,6 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm kein Wert zu Studienbeginn vor).

Für die Endpunkte SUEs, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Nieren und Harnwege wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach Abbruch der Therapie aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch geführt hätten, auftreten können, das Kriterium Abbruch für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben war eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus in der Studie MK-8228-001 nicht möglich. Eine verlängerte Prophylaxe kann gemäß Fachinformation jedoch für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein [12,13]. Da für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie eine verlängerte Prophylaxe infrage gekommen wäre, erfolgte die Behandlung mit Letermovir für diese Patientinnen und Patienten nicht gemäß der Fachinformation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie MK-8228-001 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Letermovir mit Placebo zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung werden ergänzend in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MK-8228-001					
Morbidität (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)					
Auftreten einer CMV- Endorganerkrankung ^c	325	8 (2,5)	170	6 (3,5)	0,70 [0,25; 1,98]; 0,571 ^d
schwere CMV- Reaktivierung / CMV- Erkrankung ^e	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77]; 0,009
akute GvHD ^f	325	85 (26,2)	170	48 (28,2)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,638 ^d
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn durch das Zentrallabor festgestellt wurde.</p> <p>b. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig), p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c. In der Studie MK-8228-001 sind folgende Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n = 11), Pneumonie (n = 1) und Retinitis (n = 2).</p> <p>d. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [19])</p> <p>e. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung</p> <p>f. definiert als akute GvHD mit Schweregrad ≥ 2</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MK-8228-001					
Mortalität (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)					
Gesamtüberleben ^c	325	n. e. 76 (23,4)	170	n. e. 46 (27,1)	0,79 [0,55; 1,14]; 0,214
Nebenwirkungen (bis Woche 16 nach Stammzelltransplantation)					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	373	0,4 [0,4; 0,6] 357 (95,7)	192	0,6 [0,4; 0,7] 185 (96,4)	–
SUEs ^d	373	15,3 [15,1; 15,6] 145 (38,9)	192	n. e. [11,1; n. b.] 72 (37,5)	0,90 [0,67; 1,19]; 0,450
Abbruch wegen UEs ^d	373	n. e. 47 (12,6)	192	n. e. 21 (10,9)	1,06 [0,63; 1,78]; 0,818
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)	373	n. e. 12 (3,2)	192	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,020
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) ^e	373	n. e. 10 (2,7)	192	n. e. 11 (5,7)	0,39 [0,16; 0,92]; 0,032
<p>a. All-Participants-as-Treated-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben.</p> <p>b. Endpunkt Gesamtüberleben: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig), p-Wert aus Wald-Test; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c. Werte beziehen sich auf die Full-Analysis-Set-Population des pU. Für 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm liegen keine Angaben zum Überlebensstatus nach Studienabbruch vor.</p> <p>d. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>e. Das wesentliche zugrunde liegende Ereignis ist akute Nierenschädigung (Letermovir: 5 [1,3 %] vs. Placebo: 9 [4,7 %]).</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW ^b (SE)	
MK-8228-001							
Morbidity (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)							
EQ-5D VAS ^{c, d}	243	62,9 (20,5)	14,0 (1,6)	135	62,3 (19,5)	10,7 (2,1)	3,27 [-0,91; 7,46]; 0,125
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)							
FACT-BMT ^{d, e}							
Gesamtscore	258	99,0 (20,3)	8,6 (1,6)	138	99,2 (18,3)	5,5 (2,2)	3,11 [-1,63; 7,84]; 0,198
körperliches Wohlbefinden	258	17,6 (6,4)	4,4 (0,5)	138	17,9 (6,4)	3,6 (0,6)	0,86 [-0,32; 2,05]
soziales / familiäres Wohlbefinden	258	23,1 (3,9)	-1,5 (0,4)	138	23,0 (4,5)	-1,6 (0,5)	0,09 [-1,01; 1,18]
emotionales Wohlbefinden	258	18,9 (3,8)	0,3 (0,3)	138	18,6 (3,9)	0,1 (0,4)	0,22 [-0,71; 1,15]
funktionales Wohlbefinden	258	14,4 (5,8)	2,8 (0,5)	138	14,6 (5,3)	2,1 (0,6)	0,64 [-0,74; 2,03]
stammzelltransplan- tationsspezifische Subskala	258	25,1 (6,1)	2,6 (0,5)	138	25,1 (5,7)	1,3 (0,7)	1,28 [-0,18; 2,74]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. cLDA-Modell adjustiert bezüglich CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig) unter Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Die dargestellten Ergebnisse wurden dem Dossier der G-BA Bewertung von Letermovir im Rahmen des Marktzugangs 2018 entnommen [11].</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite: Gesamtscore 0 bis 148 Punkte; körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden jeweils 0 bis 28 Punkte; emotionales Wohlbefinden 0 bis 24 Punkte; stammzelltransplantationsspezifische Subskala 0 bis 40 Punkte).</p> <p>cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung

Für den Endpunkt Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Akute GvHD

Für den Endpunkt akute GvHD zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-BMT

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FACT-BMT-Gesamtscores erhoben.

Für den FACT-BMT-Gesamtscore liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)
- CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig)

Der pU legt Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und CMV-Risikogruppe für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts akute GvHD vor. Es ist anzumerken, dass der Altersgrenzwert 54 Jahre das mediane Alter der Studienpopulation darstellt. Eine inhaltliche Begründung zur Verwendung des Altersgrenzwerts 54 Jahre legt der pU nicht vor, jedoch war die Verwendung des Medians für Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter in der Studienplanung präspezifiziert. In Ermangelung weiterer Auswertungen zum Merkmal Alter werden diese Subgruppenanalysen daher in der vorliegenden Datensituation näherungsweise betrachtet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Letermovir mit Placebo zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
MK-8228-001						
SUEs^d						
Geschlecht						
Frauen	162	n. e. [15,1; n. b.] 53 (32,7)	76	10,0 [6,1; n. b.] 37 (48,7)	0,52 [0,34; 0,79]	0,002
Männer	211	15,3 [13,3; 15,6] 92 (43,6)	116	n. e. 35 (30,2)	1,33 [0,90; 1,97]	0,152
Gesamt					Interaktion ^e :	0,002
<p>a. All-Participants-as-Treated-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben.</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>c. basierend auf Wald-Test</p> <p>d. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>e. basierend auf Likelihood-Ratio-Test</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Letermovir vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Woche 48 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer (bis Woche 48)		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,55; 1,14]; p = 0,214	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	2,5 % vs. 3,5 % RR: 0,70 [0,25; 1,98]; p = 0,571	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung	3,1 % vs. 8,8 % RR: 0,35 [0,16; 0,77]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Akute GvHD	26,2 % vs. 28,2 % RR: 0,93 [0,69; 1,25]; p = 0,638	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	14,0 vs. 10,7 MD: 3,27 [-0,91; 7,46]; p = 0,125	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-BMT-Gesamtscore	8,6 vs. 5,5 MD: 3,11 [-1,63; 7,84]; p = 0,198	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer (bis Woche 16)		
Nebenwirkungen		
SUEs ^c Geschlecht		
Frauen	n. e. vs. 10,0 HR: 0,52 [0,34; 0,79]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Männer	15,3 vs. n. e. HR: 1,33 [0,90; 1,97]; p = 0,152	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Letermovir vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Woche 48 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs ^c	n. e. vs. n. e. HR: 1,06 [0,63; 1,78]; p = 0,818	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b.; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,16; 0,92]; p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist der p-Wert maßgeblich. Da das Risiko in keinem der beiden Studienarmen mindestens 5 % beträgt, ist das Ausmaß maximal beträchtlich.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer (bis Woche 48)	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer (bis Woche 16)	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen des Nervensystems (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
CMV: Cytomegalievirus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen für den Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Gesamtrate SUEs ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich in der Subgruppe der Frauen. Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering. Dem steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren, jedoch maximal beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden im Vergleich zu den anderen Endpunkten stark verkürzt beobachtet (siehe Abschnitt I 4.1). Sie bilden daher nicht die Therapiestrategien der beiden Studienarme inklusive der präemptiven Therapie bei CMV-Reaktivierung ab. Es ist unklar, ob sich potenziell weitere bzw. andere positive / negative Effekte der Kategorie Nebenwirkungen bei einer adäquaten Beobachtungszeit ergeben hätten. Insgesamt werde durch diese Unsicherheit die beobachteten positiven Effekte nicht gänzlich infrage gestellt. Eine Quantifizierung des Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu beobachtendem Abwarten ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Zusammenfassend gibt es zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation	beobachtendes Abwarten ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. M.S.D. Sharp Dohme. Abschlussbericht der RWE-Studie CELESTIAL [unveröffentlicht]. 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. M.S.D. Sharp Dohme. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V01 [unveröffentlicht]. 2017.
5. M.S.D. Sharp Dohme. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001 V02 [unveröffentlicht]. 2017.
6. MSD Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - MK-8228-P001; Zusatzanalyse [unveröffentlicht]. 2017.
7. Merck Sharp & Dohme. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infect [online]. [Zugriff: 05.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003831-31.
8. Merck Sharp & Dohme. Letermovir (MK-8228) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001) [online]. 2019 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02137772>.

9. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2433-2444.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640>.
10. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2020; 20(6): 1703-1711.
<https://doi.org/10.1111/ajt.15764>.
11. MSD Sharp & Dohme. Letermovir (PREVYMIS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation [online]. 2018 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2295/2018-02-14_Modul4A_%20Letermovir.pdf.
12. MSD Sharp & Dohme. PREVYMIS 240 mg/-480 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021915/PREVYMIS%20240%20mg%2F-480%20mg%20Filmtabletten>.
13. MSD Sharp & Dohme. PREVYMIS 240 mg/-480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021914/PREVYMIS%20240%20mg%2F-480%20mg%20Konzentrat%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusionsl%C3%B6sung>.
14. Gesellschaft für Virologie, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten; Diagnostik, Prävention und Therapie [online]. 2019 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Praevention-Therapie_2019-06-verlaengert.pdf.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Graft-versus-Host Erkrankung, akut [online]. 2022 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html#litID0E63AG>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(4): 357-368.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700672>.

18. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) [online]. 2013 [Zugriff: 08.02.2024]. URL:

https://www.facit.org/files/ugd/037287_0626dde6b5da4a128b90e28990e24d45.doc?dn=doc35_ScoringFACT-BMT%2520v4-REVISED.doc.

19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Letermovir

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Letermovir OR MK-8228 OR AIC-246 OR AIC-090027

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Letermovir* OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

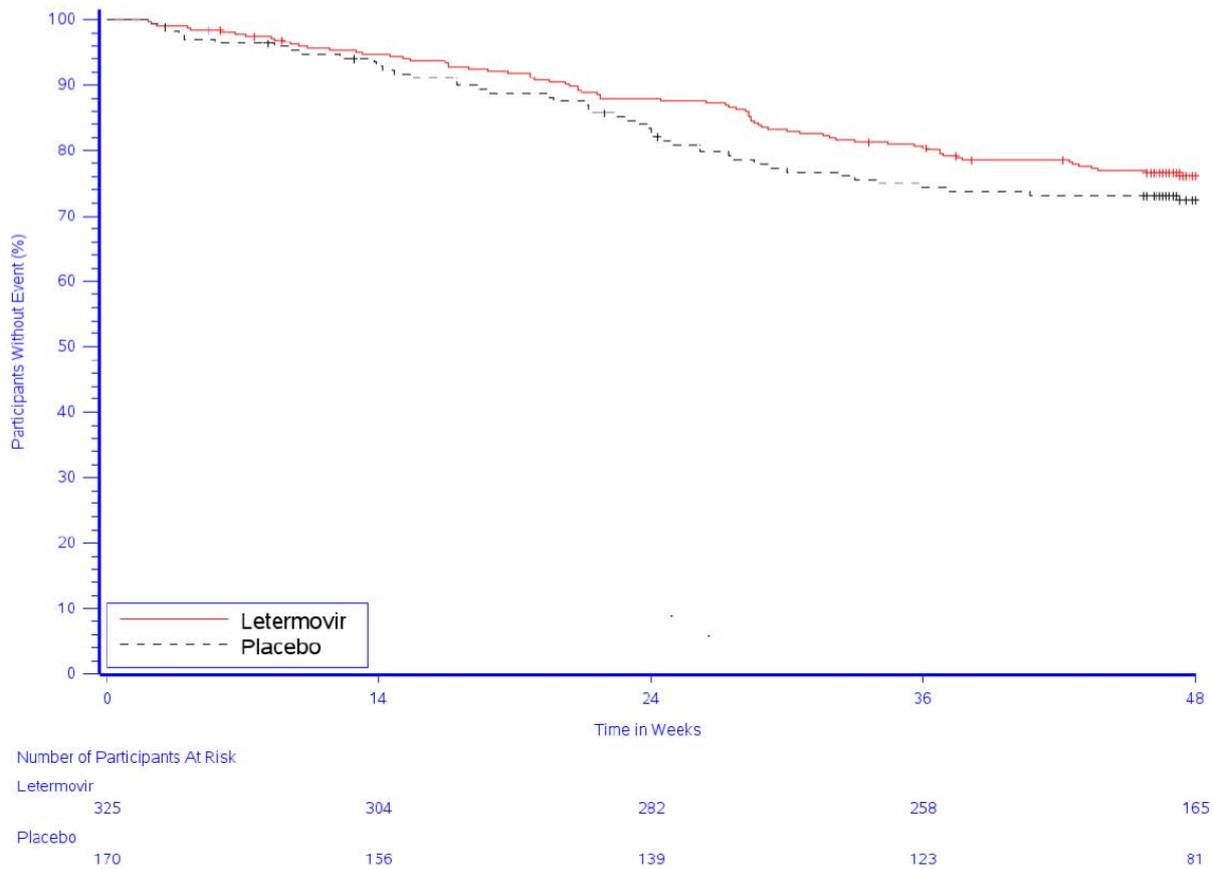
Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC-090027 OR AIC 090027 OR AIC090027

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

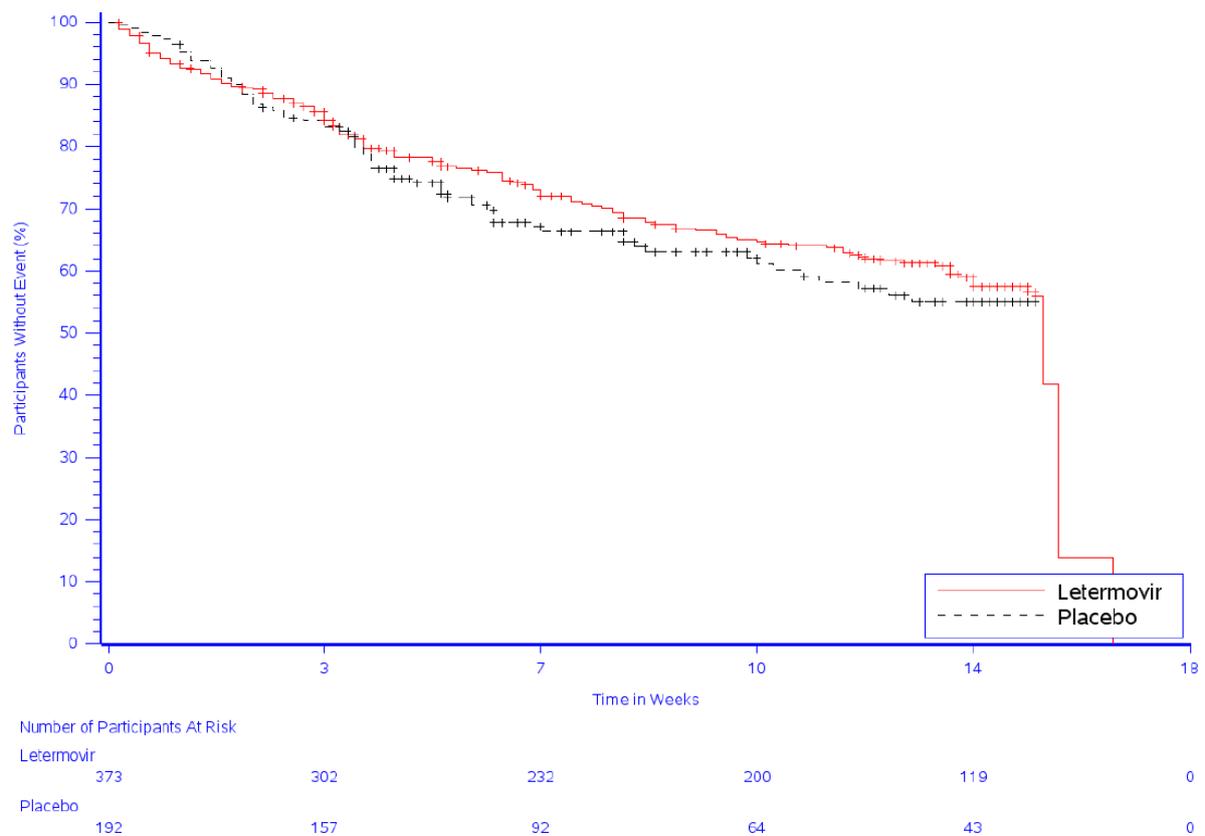
I Anhang B.1 Gesamtüberleben



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
All-Cause Mortality Including Deaths Collected Post-Study Through Week 48 Post-Transplant

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

I Anhang B.2 Nebenwirkungen



Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
 Time to Serious Adverse Events During Treatment Phase
 (excluding CMV-related Preferred Terms)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen)

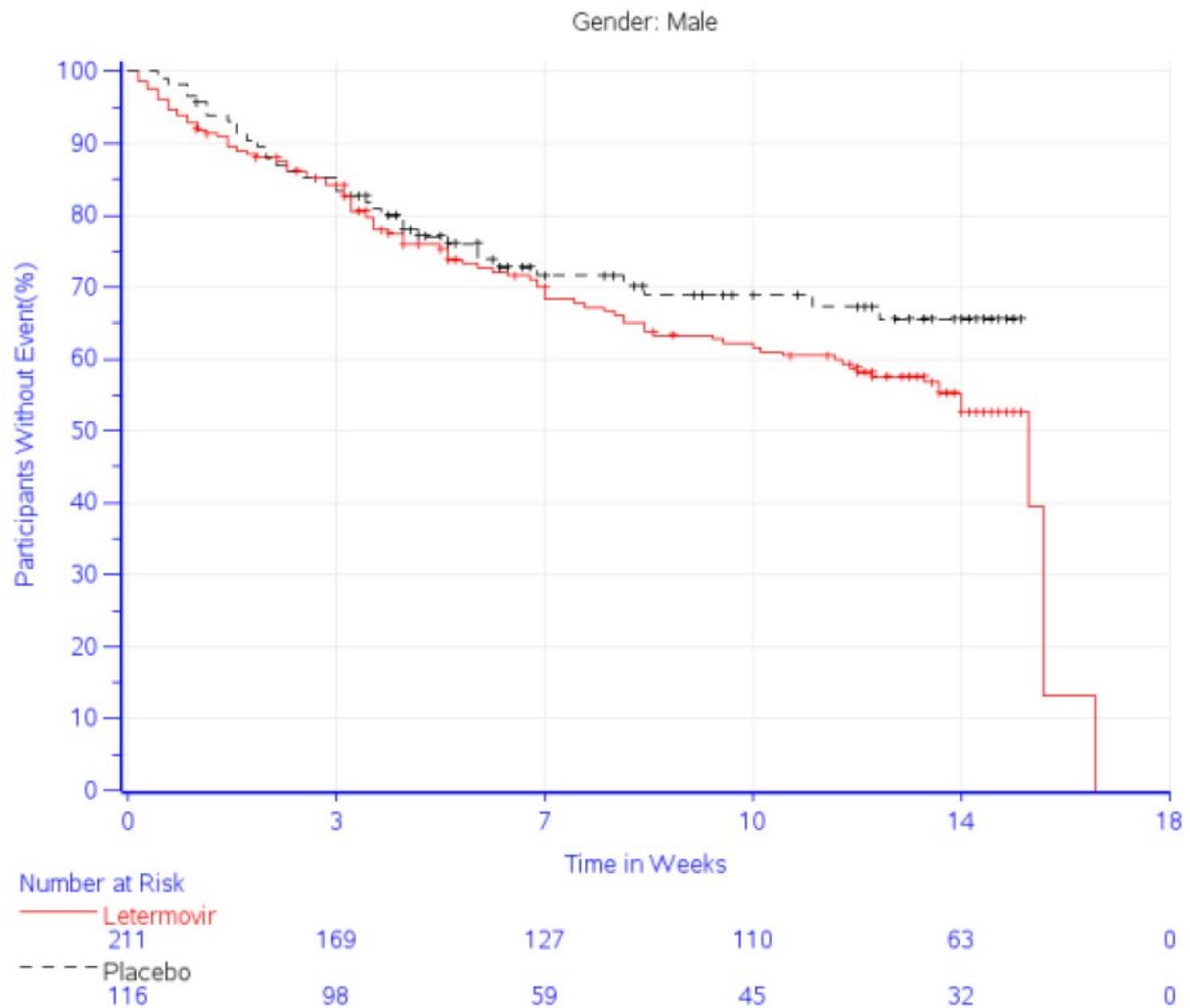


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen) – Effektmodifikation Geschlecht (Männer)

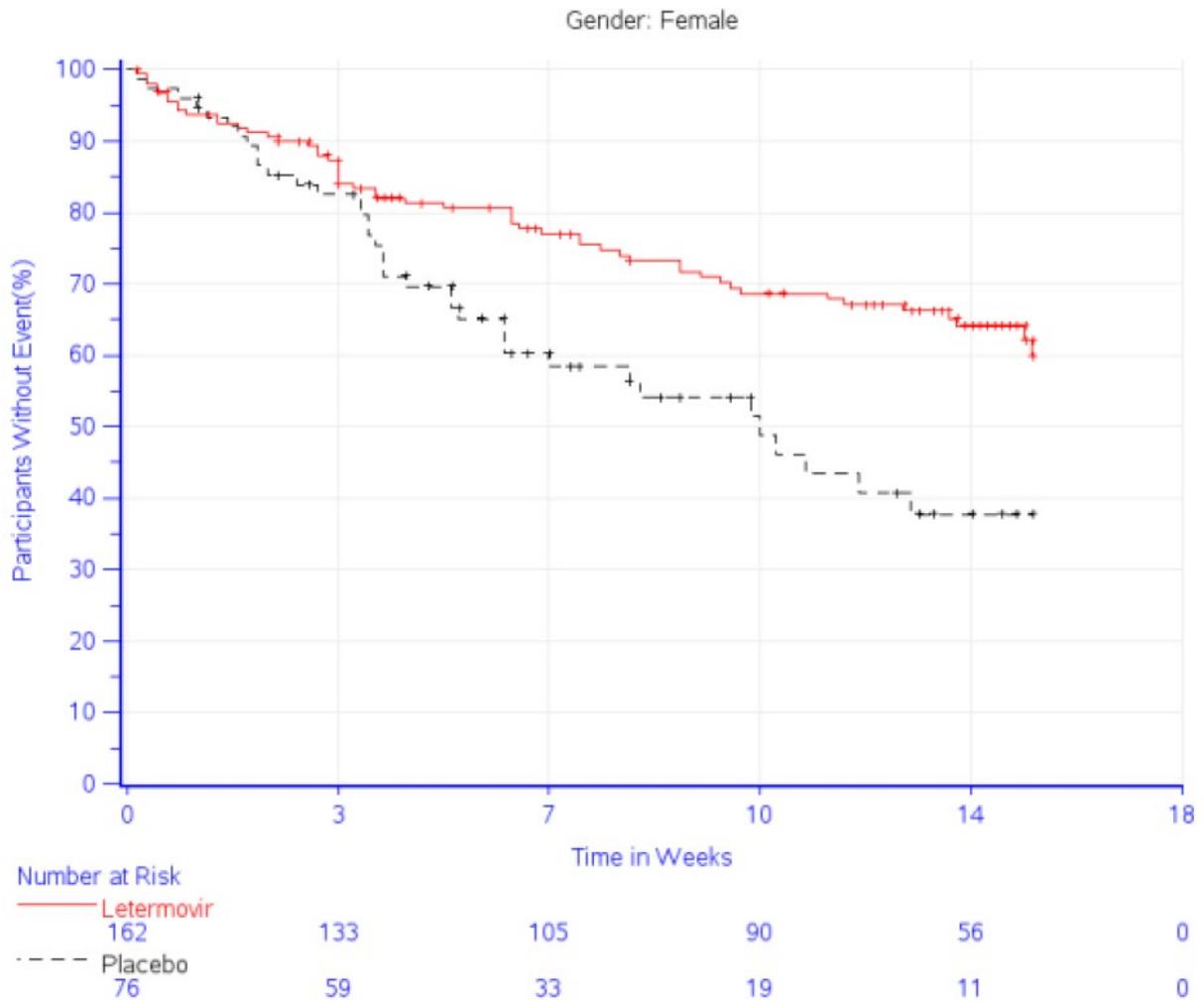
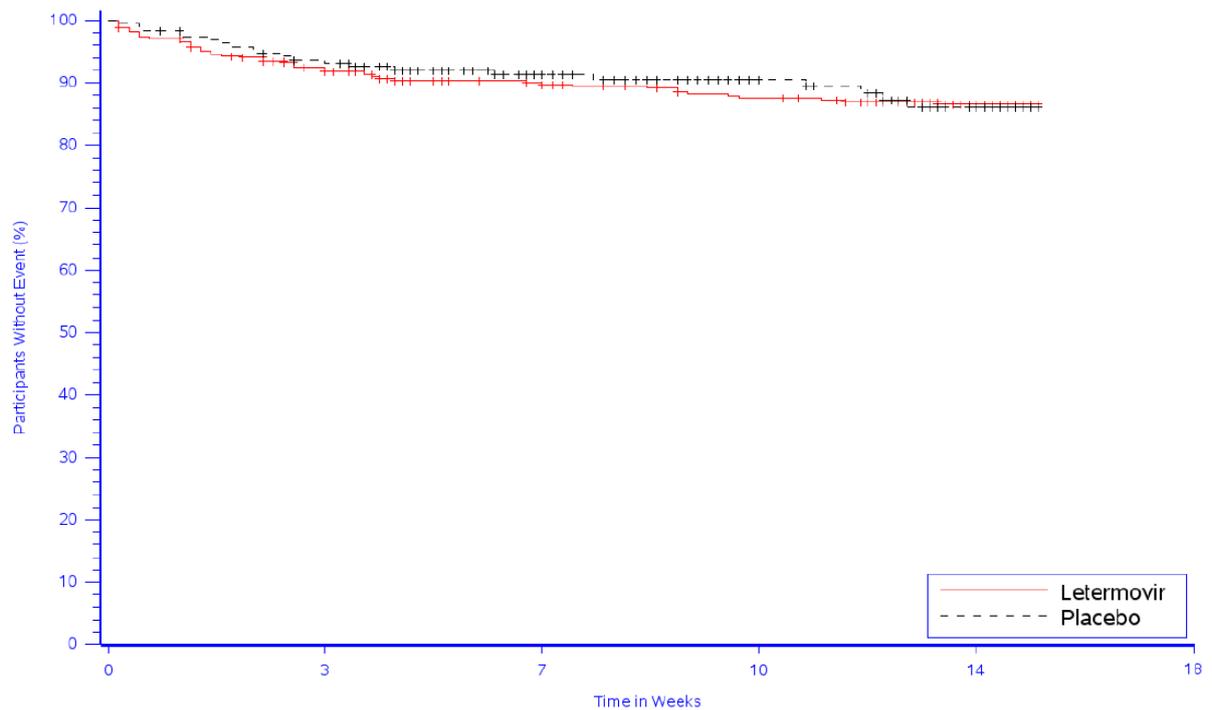


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen) – Effektmodifikation Geschlecht (Frauen)

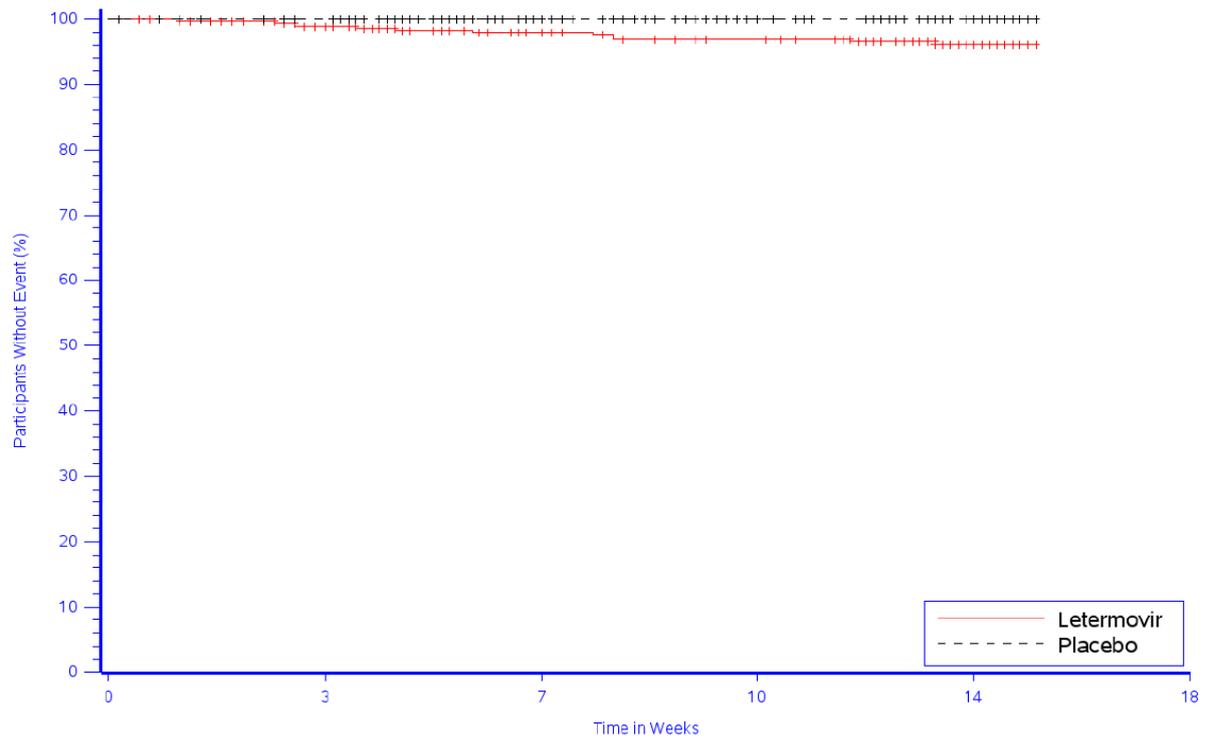


Number of Participants At Risk

Time in Weeks	0	3	7	10	14	18
Letermovir	373	330	294	277	184	0
Placebo	192	175	124	91	56	0

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
 Time to Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation During Treatment Phase
 (excluding CMV-related Preferred Terms)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (ohne Berücksichtigung der Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen)

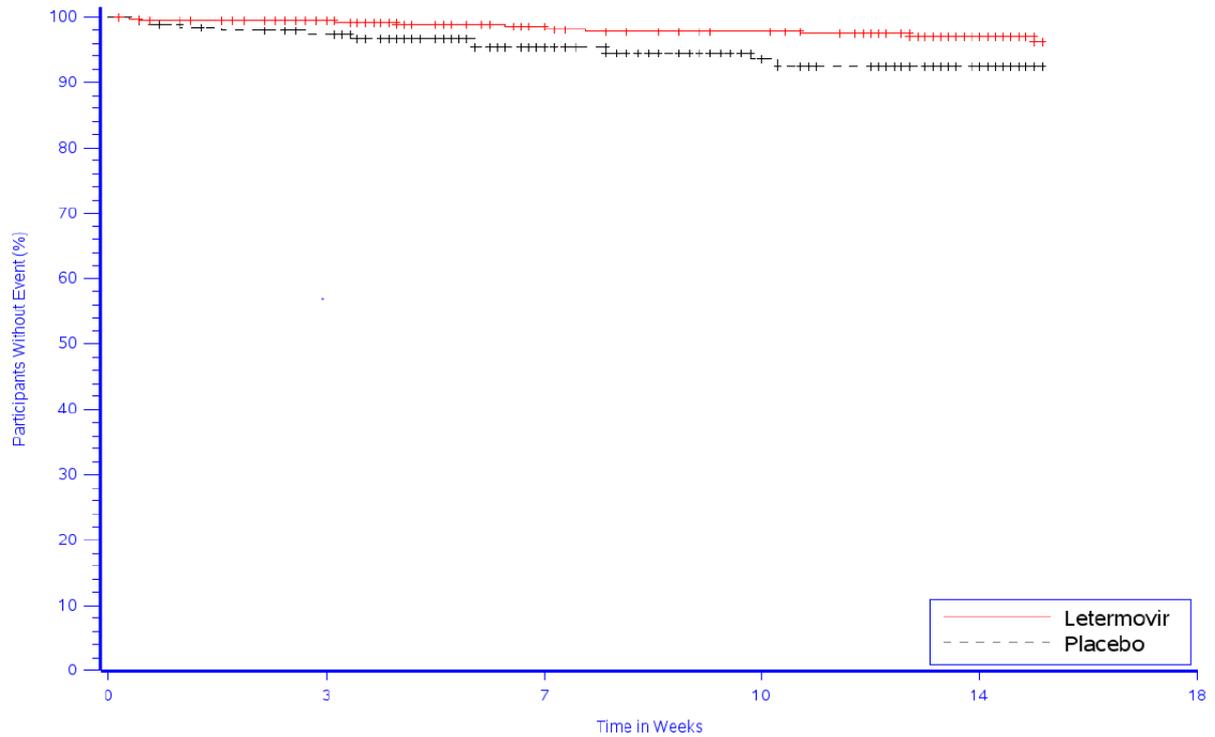


Number of Participants At Risk

Time in Weeks	0	3	7	10	14	18
Letemovir	373	343	291	276	180	0
Placebo	192	179	126	93	57	0

Study: MK8228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
 Time to Serious Adverse Event System Organ Class: Nervous system disorders

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, SUEs)



Number of Participants At Risk

Time in Weeks	0	3	7	10	14	18
Letermovir	373	346	293	279	183	0
Placebo	192	175	121	90	57	0

Study: MK9228 P001 (Database Cutoff Date: 24JAN2017)
 Time to Serious Adverse Event System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
SOC^{b, c}		
PT^{b, c}		
MK-8228-001		
Gesamtrate UEs	365 (97,9)	192 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	101 (27,1)	52 (27,1)
Anaemie	25 (6,7)	10 (5,2)
Febrile Neutropenie	33 (8,8)	18 (9,4)
Leukopenie	12 (3,2)	7 (3,6)
Neutropenie	16 (4,3)	10 (5,2)
Thrombozytopenie	27 (7,2)	12 (6,3)
Herzerkrankungen	49 (13,1)	13 (6,8)
Vorhofflimmern	13 (3,5)	2 (1,0)
Tachykardie	17 (4,6)	4 (2,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (4,6)	3 (1,6)
Augenerkrankungen	65 (17,4)	33 (17,2)
trockenes Auge	21 (5,6)	10 (5,2)
Sehen verschwommen	11 (2,9)	1 (0,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	268 (71,8)	132 (68,8)
Abdominalschmerz	45 (12,1)	18 (9,4)
Schmerzen Oberbauch	18 (4,8)	17 (8,9)
Verstopfung	29 (7,8)	20 (10,4)
Diarrhoe	102 (27,3)	49 (25,5)
Mundtrockenheit	20 (5,4)	6 (3,1)
Dyspepsie	21 (5,6)	7 (3,6)
Haemorrhoiden	18 (4,8)	4 (2,1)
Übelkeit	103 (27,6)	47 (24,5)
Stomatitis	24 (6,4)	10 (5,2)
Erbrechen	74 (19,8)	28 (14,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	216 (57,9)	102 (53,1)
Asthenie	26 (7,0)	7 (3,6)
Brustkorbschmerz	18 (4,8)	6 (3,1)
Schüttelfrost	15 (4,0)	4 (2,1)
Erschöpfung	53 (14,2)	22 (11,5)
Schleimhautentzündung	46 (12,3)	24 (12,5)
Oedem	13 (3,5)	2 (1,0)
Oedem peripher	57 (15,3)	19 (9,9)
Fieber	81 (21,7)	45 (23,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	22 (5,9)	15 (7,8)
Leberfunktion anomal	11 (2,9)	4 (2,1)
Erkrankungen des Immunsystems	156 (41,8)	80 (41,7)
Graft versus Host Syndrom	149 (39,9)	74 (38,5)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	241 (64,6)	138 (71,9)
Bakteraemie	20 (5,4)	4 (2,1)
Candida-Infektion	11 (2,9)	4 (2,1)
Cytomegalievirus- Infektion	30 (8,0)	88 (45,8)
Epstein-Barr-Virusinfektion	14 (3,8)	6 (3,1)
Follikulitis	13 (3,5)	4 (2,1)
Nasopharyngitis	15 (4,0)	4 (2,1)
orale Candidose	12 (3,2)	2 (1,0)
Pneumonie	20 (5,4)	5 (2,6)
Sepsis	11 (2,9)	5 (2,6)
Infektion der oberen Atemwege	11 (2,9)	3 (1,6)
Harnwegsinfektion	16 (4,3)	6 (3,1)
Viraemie	11 (2,9)	11 (5,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (11,0)	28 (14,6)
Untersuchungen	138 (37,0)	62 (32,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	24 (6,4)	16 (8,3)
Aspartataminotransferase erhoehrt	19 (5,1)	13 (6,8)
Kreatinin im Blut erhoehrt	38 (10,2)	13 (6,8)
C-reaktives Protein erhoehrt	11 (2,9)	1 (0,5)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (2,9)	5 (2,6)
Gewicht erniedrigt	15 (4,0)	7 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136 (36,5)	66 (34,4)
Appetit vermindert	42 (11,3)	25 (13,0)
Hyperglykaemie	25 (6,7)	10 (5,2)
Hyperkaliaemie	27 (7,2)	5 (2,6)
Hypokaliaemie	22 (5,9)	11 (5,7)
Hypomagnesiaemie	23 (6,2)	14 (7,3)
Hyponatriaemie	21 (5,6)	10 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	127 (34,0)	60 (31,3)
Arthralgie	28 (7,5)	12 (6,3)
Rueckenschmerzen	24 (6,4)	14 (7,3)
Knochenschmerzen	14 (3,8)	5 (2,6)
Muskelspasmen	12 (3,2)	8 (4,2)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
SOC^{b, c}		
PT^{b, c}		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15 (4,0)	3 (1,6)
Myalgie	20 (5,4)	3 (1,6)
Schmerz in einer Extremität	20 (5,4)	12 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	39 (10,5)	18 (9,4)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	11 (2,9)	8 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	139 (37,3)	66 (34,4)
Schwindelgefuehl	25 (6,7)	11 (5,7)
Geschmacksstoerung	18 (4,8)	9 (4,7)
Kopfschmerzen	54 (14,5)	19 (9,9)
Tremor	28 (7,5)	10 (5,2)
Psychiatrische Erkrankungen	76 (20,4)	31 (16,1)
Angst	20 (5,4)	5 (2,6)
Schlaflosigkeit	33 (8,8)	11 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	85 (22,8)	48 (25,0)
akute Nierenschaedigung	36 (9,7)	25 (13,0)
Dysurie	15 (4,0)	9 (4,7)
Haematurie	11 (2,9)	5 (2,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	31 (8,3)	11 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (40,5)	74 (38,5)
Husten	53 (14,2)	20 (10,4)
Dyspnoe	32 (8,6)	6 (3,1)
Epistaxis	24 (6,4)	11 (5,7)
Schmerzen im Oropharynx	30 (8,0)	15 (7,8)
Rhinorrhoe	15 (4,0)	10 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	189 (50,7)	85 (44,3)
trockene Haut	29 (7,8)	10 (5,2)
Erythem	33 (8,8)	11 (5,7)
Juckreiz	30 (8,0)	11 (5,7)
Ausschlag	80 (21,4)	43 (22,4)
Gefäßerkrankungen	72 (19,3)	43 (22,4)
Hypertonie	33 (8,8)	21 (10,9)
Hypotonie	16 (4,3)	11 (5,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. enthält die Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen		

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
SOC ^{b, c} PT ^{b, c}		
CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
SOC ^{b, c} PT ^{b, c}		
MK-8228-001		
Gesamtrate SUEs	166 (44,5)	92 (47,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (4,3)	4 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (3,2)	7 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (3,5)	7 (3,6)
Erkrankungen des Immunsystems	38 (10,2)	20 (10,4)
Graft versus Host Syndrom	37 (9,9)	19 (9,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (20,6)	37 (19,3)
Cytomegalievirus-Infektion	10 (2,7)	14 (7,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (8,0)	14 (7,3)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	11 (2,9)	7 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,7)	11 (5,7)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Vergleichsarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. enthält die Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
SOC^{a, b} PT^{a, b}		
MK-8228-001		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	73 (19,6)	99 (51,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,6)	1 (0,5)
Anaemie	1 (0,3)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,3)	1 (0,5)
Panzytopenie	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (0,5)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (2,9)	4 (2,1)
Abdominalschmerz	2 (0,5)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,3)	1 (0,5)
Mundulzeration	0 (0)	1 (0,5)
Übelkeit	5 (1,3)	2 (1,0)
Erbrechen	3 (0,8)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,8)	2 (1,0)
akutes Leberversagen	1 (0,3)	0 (0)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	2 (0,5)	2 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (1,1)	2 (1,0)
Graft versus Host Syndrom	3 (0,8)	2 (1,0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (8,6)	82 (42,7)
Bakterielle Sepsis	0 (0)	1 (0,5)
bronchopulmonale Aspergillose	2 (0,5)	1 (0,5)
Cytomegalievirus-Infektion	23 (6,2)	76 (39,6)
Herpes zoster	1 (0,3)	0 (0)
Herpes-Meningoenzephalitis	1 (0,3)	0 (0)
oraler Herpes	0 (0)	1 (0,5)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (0,5)
Pneumonie	2 (0,5)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,3)	2 (1,0)
Viraemie	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^{a, b} PT ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 373	Placebo N = 192
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,5)
Transplantakzeptanz verzögert	1 (0,3)	0 (0)
subdurales Haematom	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	3 (0,8)	2 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,5)	1 (0,5)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,3)	3 (1,6)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	4 (1,1)	1 (0,5)
Bowen Krankheit	0 (0)	1 (0,5)
myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (0,3)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,5)
Verwirrheitszustand	1 (0,3)	0 (0)
Gemuetszustand veraendert	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,5)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,3)	0 (0)
respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Venenverschlusskrankheit	1 (0,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
b. enthält die Ereignisse CMV-Infektion, CMV-Virämie, GvHD und bakterielle und / oder fungale Infektionen		
CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Letermovir vs. Placebo

Studie	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MK-8228-001					
Morbidität (bis Woche 48 nach Transplantation)					
Gesamthospitalisierung	325	181 (55,7)	170	103 (60,6)	0,92 [0,79; 1,07]; 0,325
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie an Tag 1 durch das Zentrallabor festgestellt wurde.</p> <p>b. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [19])</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risikomanagement-Plan.

Die Behandlung mit PREVYMIS® sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben.

Die empfohlene Dosis von PREVYMIS® beträgt eine 480 mg Tablette einmal täglich. PREVYMIS® ist auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar (240 mg und 480 mg). PREVYMIS® Tabletten und das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind austauschbar. Die jeweilige Anwendung liegt im Ermessen des Arztes, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wenn PREVYMIS® in Kombination mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis von PREVYMIS® entsprechend Fachinformation angepasst werden.

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gleichzeitig bestehender mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird PREVYMIS® nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von PREVYMIS® empfohlen. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease, ESRD) mit oder ohne Dialyse ist eine Dosierungsempfehlung nicht möglich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letermovir wurden bei Studienteilnehmern mit einem negativen CMV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Testergebnis vor Einleitung der Prophylaxe nachgewiesen. Die CMV-DNA wurde wöchentlich bis Woche 14 nach Transplantation kontrolliert und anschließend alle zwei Wochen bis Woche 24. Im Falle einer klinisch signifikanten CMV-DNA-ämie oder einer CMV-Erkrankung wurde die Prophylaxe mit Letermovir beendet und eine Standardversorgung mit einer PET oder eine Behandlung eingeleitet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine Letermovir-Prophylaxe eingeleitet wurde und deren CMV-DNA-Test anschließend positiv war, konnte die Prophylaxe fortgesetzt werden, wenn die Kriterien für eine PET nicht erfüllt waren.

PREVYMIS® sollte zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite sind (z. B. Alfentanil, Fentanyl und Chinidin), mit Vorsicht angewendet werden, da eine gemeinsame Anwendung zu erhöhten Plasmakonzentrationen von CYP3A-Substraten führen kann. Eine engmaschige Überwachung und/oder Dosisanpassung von gemeinsam angewendeten CYP3A-Substraten wird empfohlen.

Generell wird eine engmaschigere Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus in den ersten beiden Wochen nach Beginn und nach Beendigung der Anwendung von Letermovir sowie auch nach Änderung der Anwendungsart von Letermovir empfohlen. Letermovir ist ein moderater Induktor von Enzymen und Transportern. Diese Induktion kann die Plasmakonzentrationen von einigen metabolisierten und transportierten Arzneimitteln senken. Ein therapeutisches Monitoring (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) wird daher für Voriconazol empfohlen. Die gemeinsame Anwendung von Dabigatran ist wegen des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Dabigatran zu vermeiden.

Zudem kann Letermovir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die von OATP1B1/3 transportiert werden, wie beispielsweise von vielen Statinen.

Eine detaillierte Auflistung der Dosierung und Art der Anwendung, der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von PREVYMIS® mit anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitte 4.2-4.5 und Tabelle 1).“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CMV	Cytomegalievirus
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft versus Host Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HSCT	hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Cytomegalievirus(CMV)-Infektion, -Erkrankung und -Diagnostik stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU als CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT). Gemäß der Fachinformation [1,2] ist zusätzlich die Einschränkung auf Erwachsene zu berücksichtigen. Letermovir wird bei diesen Patientinnen und Patienten zur Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung eingesetzt [1,2].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht bei Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen HSCT insbesondere aufgrund der stark erhöhten Gesamtmortalität bei hoher CMV-Viruslast nach einer CMV-Reaktivierung ein hoher Bedarf an einer gut verträglichen und gut wirksamen Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung und -Erkrankung.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine allogene HSCT in Deutschland erhielten	–	2726
2	Extrapolation für das Jahr 2023	Faktor 1,0003	2727
3	CMV-seropositive Patientinnen und Patienten	57,3–60,2	1562–1641
4	GKV-Anteil	87,28	1363–1433
a. sofern nicht anders angegeben b. ggf. Abweichungen rundungsbedingt CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine allogene HSCT in Deutschland erhielten

Der pU errechnet auf Basis der Krankenhausfälle des Jahres 2022 die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im gleichen Jahr eine allogene HSCT in Deutschland erhielten. Hierzu identifiziert der pU zunächst mittels der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Version 2023, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [3] die OPS-Codes 5-411 (Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark) und 8-805 (Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen), die dem pU zufolge eine allogene HSCT repräsentieren¹. Anschließend ermittelt der pU mittels der Datenlieferung diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) 2022 gruppiert nach 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [4] die Anzahl der Krankenhausfälle ab 18 Jahren im Jahr 2022 mit den oben genannten OPS-Codes, für die zusätzlich mindestens 1 der folgenden DRGs angegeben wurde:

- A04A (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit zweiter Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion im selben Aufenthalt)
- A04B (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit [GVHD] Grad III und IV, mit Gabe bestimmter Stammzellen oder Alter < 16 Jahre, mit bestimmter Entnahme oder Stammzellboost)
- A04C (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, < 16 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od.

¹ Dabei hat der pU zumindest den konkreten OPS-Code 8-805.00 (autogen, ohne In-vitro-Aufbereitung) ausgeschlossen.

Humane-Leukozyten-Antigene[HLA]-versch., mit best. Entn. od. Stammzellboost od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.)

- A04D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit GVHD Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern)
- A04E (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom)
- A18Z (Beatmung > 999 Stunden und Transplantation von Leber, Lunge, Herz und Knochenmark oder Stammzelltransfusion)
- A36A (Intensivmedizinische Komplexbehandlung > 980 / 1104 / 1656 Aufwandspunkte bei bestimmten Krankheiten und Störungen oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 P. bei Versagen und Abstoßung eines Transplantates hämatopoetischer Zellen)

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 2726 erwachsenen Patientinnen und Patienten an, die im Jahr 2022 eine allogene HSCT in Deutschland erhielten.

Schritt 2: Extrapolation für das Jahr 2023

Zur Extrapolation der Patientenzahl für das Jahr 2023 geht der pU von einer jährlichen Zunahme um 0,03 % aus (entspricht – angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 1 – dem Faktor 1,0003). Sie stellt die jährliche durchschnittliche Veränderung der Anzahl aller allogener HSCT bei Erwachsenen in Deutschland vom Jahr 2011 zum Jahr 2021 dar. Die Anzahlen für die Jahre 2011 und 2021 basieren dem pU zufolge auf einer Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) [5].

Schritt 3: CMV-seropositive Patientinnen und Patienten

Dem pU zufolge wurde die Auswertung des DRST [5] auch durchgeführt, um epidemiologische Daten zur CMV-Seroprävalenz bei Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen HSCT in Deutschland zu erhalten. Der Auswertung der prozentualen Anteile CMV-seropositiver unter allen erwachsenen Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen HSCT pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2021 entnimmt der pU den niedrigsten (57,3 % im Jahr 2013) und höchsten (60,2 % im Jahr 2018) Anteilswert und wendet diese Anteilswerte als Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 2 an.

Schritt 4: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 1363 bis 1433 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen HSCT

Es ist unklar, weshalb der pU auf Krankenhausfälle mit Angabe von bestimmten DRGs einschränkt. Wird diese Einschränkung nicht vorgenommen, so ergibt sich eine um ca. 6,8 % höhere Anzahl von Fällen.

Zu Schritt 2: Extrapolation für das Jahr 2023

Der pU veranschlagt eine jährliche Zunahme der Patientenzahl von 0,03 %. Jedoch liegen im Betrachtungszeitraum der Jahre 2011 bis 2021 sowohl Ab- als auch Zunahmen im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr vor.

Zu Schritt 3: CMV-seropositive Patientinnen und Patienten

Der pU schließt für die Berechnung der Anteilswerte auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit ein, für die eine Angabe zum CMV-Serostatus fehlt, der CMV-Serostatus nicht erhoben wurde oder unbekannt ist. Dies trägt zur tendenziellen Unterschätzung der Anteilswerte bei, da der pU implizit die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum CMV-Serostatus vollständig der Gruppe der CMV-seronegativen Patientinnen und Patienten zuordnet.

Einordnung in früheres Verfahren im selben Anwendungsgebiet

Im früheren Verfahren zu Letermovir im selben Anwendungsgebiet hat der pU für das Jahr 2018 eine Anzahl von 1003 bis 1794 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben, zu der Unsicherheiten zu Annahmen bei

- der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2015 eine allogene HSCT erhielten,
- der Extrapolation für das Jahr 2018 und
- der veranschlagten Spanne der CMV-Seroprävalenz

bestanden [8].

Aus methodischer Sicht ist die nun vom pU vorgelegte Herleitung zu bevorzugen, da er aktuellere und geeignetere Datenquellen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine allogene HSCT erhielten, sowie zu Anteilswerten zur CMV-Seroprävalenz herangezogen hat. Jedoch ist die nun vom pU angegebene Spanne von 1363 bis 1433 Patientinnen und Patienten

aus den weiter oben genannten Gründen tendenziell unterschätzt. Daher wird in der vorliegenden Bewertung in Ermangelung weiterer Daten als obere Grenze diejenige aus dem früheren Verfahren (1794 Patientinnen und Patienten) und somit insgesamt eine Spanne von 1363 bis 1794 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bevorzugt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2027. Er geht von einer jährlichen Zunahme der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine allogene HSCT erhalten, um 0,03 % aus. Die damit verbundene Unsicherheit ist in Abschnitt II 1.3.2 (zu Schritt 2) beschrieben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Letermovir	erwachsene CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen HSCT, für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommt	1363–1433	Die Angabe ist tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Einschränkung auf Krankenhausfälle mit Angabe von bestimmten DRGs sowie ▪ die implizite Zuordnung aller Patientinnen und Patienten ohne Angaben zum CMV-Serostatus zur Gruppe der CMV-seronegativen Patientinnen und Patienten.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Letermovir ist in 2 Darreichungsformen verfügbar:

- Filmtabletten
- Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der pU liefert ausschließlich für die Darreichungsform Filmtabletten Kostenangaben. Er begründet dies damit, dass Letermovir als Infusion vornehmlich bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werde, bei denen die Einnahme einer Filmtablette nicht möglich sei. Die Anwendung von Letermovir als Infusion erfolge stationär und sei im ambulanten Versorgungssektor nicht relevant. Da der pU die Jahrestherapiekosten für Letermovir-Infusionen nicht angibt, wird auf sie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht eingegangen. Im Fall von Letermovir-Infusionen oder bei stationärer Behandlung entstehen Kosten, die von den Angaben des pU zur ambulanten Behandlung mittels Filmtabletten abweichen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten nicht angegeben werden können. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Letermovir entsprechen der Fachinformation [1]. Die Behandlung endet regelhaft innerhalb von 1 Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Letermovir entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU weist den Verbrauch getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 240 mg statt 480 mg beträgt, beziehungsweise
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten, wodurch der Tagesverbrauch von Letermovir 480 mg beträgt.

Für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, kann der Verbrauch abweichen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Letermovir-Filmtabletten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation von Letermovir als Filmtablette [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Letermovir-Filmtabletten weist der pU die Jahrestherapiekosten getrennt aus für Patientinnen und Patienten, die

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten (13 784,46 € bis 18 379,28 €) bzw.
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten (27 402,00 € bis 36 536,00 €).

Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten von Letermovir. Dies ist nachvollziehbar, da aus der Fachinformation von Letermovir als Filmtablette [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen abzuleiten sind.

Bei ambulanter Behandlung mittels Filmtabletten sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel, wobei für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, die Jahrestherapiekosten abweichen können.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU zu den Jahrestherapiekosten „nicht anwendbar“ an. Die Kosten von beobachtendem Abwarten sind nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Letermovir (Filmtabletten) ^a	erwachsene CMV-seropositive Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen HSCT, für die eine Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung infrage kommt	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 13 784,46– 18 379,28 ^{c, d} ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 27 402,00– 36 536,00 ^{e, d}	0 ^f	0 ^f	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 13 784,46– 18 379,28 ^{c, d} ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 27 402,00– 36 536,00 ^{e, d}	Die Angaben sind bei ambulanter Behandlung mittels Filmtabletten plausibel, wobei für Patientinnen und Patienten, die nicht an allen Behandlungstagen, jedoch an einem Teil der Behandlungstage zusätzlich Ciclosporin erhalten, die Kosten abweichen können. Im Fall von Letermovir-Infusionen oder bei stationärer Behandlung entstehen Kosten, die von den Angaben des pU zur ambulanten Behandlung mittels Filmtabletten abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	siehe oben	nicht anwendbar ^e				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Der pU macht keine Angaben zur Anwendung als Infusion. Dies begründet er damit, dass die Anwendung als Infusion stationär erfolge und im ambulanten Versorgungssektor nicht relevant sei.</p> <p>b. Die Kosten von Letermovir unterscheiden sich in Abhängigkeit davon, ob die Behandlung zusätzlich mit Ciclosporin erfolgt, da in diesem Fall die Letermovir-Dosis niedriger ausfällt.</p> <p>c. Angabe des pU, welche nicht die Kosten von Ciclosporin beinhaltet</p> <p>d. Die Behandlung endet regelhaft innerhalb von 1 Jahr, sodass anschließend keine weiteren Kosten entstehen.</p> <p>e. Angabe des pU</p> <p>f. Der pU gibt „nicht anwendbar“ an. Aus seinen Angaben zu den Arzneimittelkosten und den Jahrestherapiekosten ergibt sich, dass er für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) 0 € veranschlagt.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Letermovir im Krankenhaus befinden und erst zu einem späteren Zeitpunkt ambulant weiter versorgt werden. Allerdings sei die tatsächliche Verweildauer im Krankenhaus patientenindividuell sehr unterschiedlich. Eine Differenzierung der Versorgungsanteile im stationären und ambulanten Bereich sei aufgrund fehlender Daten für den Behandlungsalltag nicht möglich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation; PREVYMIS (Letermovir) Filmtabletten; Stand: November. 2023.
2. M. S. D. Sharp Dohme. Fachinformation; PREVYMIS (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November. 2023.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel; Version 2023. 2022.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser; Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG2022>.
5. M. S. D. Sharp Dohme. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand August [online]. 2023 [Zugriff: 07.11.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
7. Destatis Statistisches Bundesamt. Gesamtbevölkerung [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2023]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungss tand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g18-03_letermovir_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.