

Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Nierentransplantation)

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: A23-137

Version: 1.0

Stand: 07.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1741

DOI: 10.60584/A23-137

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2023

Interne Projektnummer

A23-137

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-137>

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-Erkrankung nach Nierentransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-137>.

Schlagwörter

Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Nutzenbewertung, NCT03443869

Keywords

Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Benefit Assessment, NCT03443869

Medizinisch-fachliche Beratung

- Steffen Wahler, St. Bernward GmbH, Hamburg

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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz

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) 3
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)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen angewendet, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben.

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.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 Dokuments 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 Dossiervorlagen 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 Dokuments 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
Wahler, Steffen	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 Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.21
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.30
I 4.3 Ergebnisse	I.32
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.36
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.39
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.39
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.42
I 6 Literatur	I.44
I Anhang A Suchstrategien.....	I.46
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.47
I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung).....	I.54
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.55

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.5
Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir	I.22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.31
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.33
Tabelle 13: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.37
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. Valganciclovir	I.40
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir	I.42
Tabelle 16: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.43
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir	I.48
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir	I.51
Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir .	I.52
Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir.....	I.54

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
APaT	All-Participants-as-Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
CMV	Cytomegalievirus
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor)
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NODAT	New Onset of Diabetes After Transplantation (Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation)
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
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
ULN	Upper Limit of Normal (oberen Grenze des Normalbereichs)
VAS	Visuelle Analogskala
VZV	Varizella-Zoster-Virus

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 Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie angewendet zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben.

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, b}
Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben	Ganciclovir oder Valganciclovir
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den vom G-BA vorgegebenen Optionen Valganciclovir aus.

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 wird die Studie MK-8228-002 herangezogen. Bei der Studie MK-8228-002 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von

Letermovir mit Valganciclovir. Eingeschlossen wurden erwachsene CMV-seronegative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spenderinnen bzw. Spendern. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Transplantation eines soliden Organs (mit Ausnahme einer vorherigen Nierentransplantation) oder einer vorherigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation durften in der Studie MK-8228-002 nicht eingeschlossen werden. Erwachsene mit einer stark eingeschränkten post-transplantaren Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≤ 10) ebenso wie Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen bestätigten oder vermuteten CMV-Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung waren von der Studie ebenfalls ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden insgesamt 601 Patientinnen und Patienten und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Letermovir (N = 301) oder Valganciclovir (N = 300) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte spätestens 7 Tage nach Nierentransplantation.

Die Behandlung mit Letermovir konnte am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte ohne relevante Abweichung von den Empfehlungen der Fachinformation. Zusätzlich wurde im Interventionsarm zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) über den gesamten Behandlungszeitraum verabreicht. Die sich aus dieser obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm ergebende Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MK-8228-002 auf den deutschen Versorgungskontext wird unten im Abschnitt Limitationen adressiert.

Die Behandlung mit Valganciclovir konnte ebenfalls am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation.

Die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten bis 52 Wochen nach Transplantation beobachtet werden. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 2 Wochen) erhoben.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung, bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und CMV-Syndrom. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie MK-8228-002

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm eingeschränkt. Der pU begründet die Gabe von Aciclovir damit, dass eine entsprechende Prophylaxe im Vergleichsarm durch die Gabe von Valganciclovir bereits abgedeckt sei. Allerdings ist der Fachinformation von Letermovir nicht zu entnehmen, dass per se eine begleitende Behandlung mit Aciclovir erfolgen sollte. Auch die Leitlinie empfiehlt explizit keine routinemäßige Prophylaxe gegen eine HSV- oder VZV-Infektion in diesem Anwendungsgebiet. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist jedoch davon auszugehen, dass die verabreichte Dosis von Aciclovir keine anti-CMV Aktivität aufweist. Die Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in der Aussagesicherheit adressiert (siehe unten).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-002 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität und für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wird ebenfalls als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse eingeschränkt. Da im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Letermovir eine Behandlung mit Aciclovir zur Prophylaxe einer HSV- und VZV-Infektion über den gesamten Behandlungszeitraum von 28 Wochen erhielten, ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie MK-8228-002 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Insgesamt können daher für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse**Mortalität****Gesamtmortalität**

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

Morbidität

Transplantatverlust

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

Schwere CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)

Für den Endpunkt NODAT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form (SF)-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.

Es zeigen sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs 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 Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

Spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Systemorganklasse [SOC], SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir.

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 positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes und auf der Positiv-Seite nur in Subgruppen.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen für den Endpunkt NODAT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, allerdings nur für Erwachsene ≥ 65 Jahre. Weiterhin zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei Männern. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit geringem Ausmaß für das SUE allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Insgesamt ergibt sich kein Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben	Ganciclovir oder Valganciclovir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 Ganciclovir oder Valganciclovir als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben.

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, b}
Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben	Ganciclovir oder Valganciclovir
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die prophylaktische Therapie und nicht auf die präemptive Therapie abgezielt wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den vom G-BA vorgegebenen Optionen Valganciclovir aus.

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 04.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Letermovir (letzte Suche am 05.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Letermovir (letzte Suche am 05.10.2023)

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.

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. Valganciclovir

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 (ja / nein [Zitat])
MK-8228-002	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MK-8228-002 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

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. Valganciclovir

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MK-8228-002	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene CMV-seronegative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spenderinnen bzw. Spendern ^b	Letermovir (N = 301) Valganciclovir (N = 300) ^{c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ≤ 14 Tage vor Transplantation ▪ Behandlung: innerhalb von 7 Tagen nach Transplantation bis Woche 28 nach Transplantation, oder bis zum Auftreten einer CMV-Erkrankung, oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientinnen / Patienten ▪ Beobachtung: 52 Wochen nach Transplantation 	<p>94 Zentren in Australien, Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Polen, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>05/2018 – 04/2022</p> <p>Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 27.07.2022 (finale Analyse) 	<p>primär: CMV-Erkrankung bis Woche 52 nach Transplantation</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<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. Randomisierung zwischen Tag 0 (Tag der Transplantation) bis einschließlich Tag 7 nach der Transplantation</p> <p>c. Der pU zieht für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte die FAS-Population heran. Diese ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfänger zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure detektierbar war.</p> <p>d. Der pU zieht für die Analysen zu Nebenwirkungen die APaT-Population heran. Diese ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patientinnen und Patienten werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.</p> <p>APaT: All-Participants-As-Treated; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; 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. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MK-8228-002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Letermovir 480 mg oral 1-mal täglich^a oder ▪ Letermovir 240 mg oral 1-mal täglich, bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin^a + ▪ Aciclovir 400 mg oral 2-mal täglich mit 12 Stunden Abstand^{a, b} + ▪ Placebo zu Valganciclovir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valganciclovir 900 mg oral 1-mal täglich^a + ▪ Placebo zu Aciclovir^{a, b} + ▪ Placebo zu Letermovir^a
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Letermovir: nicht erlaubt ▪ Therapieunterbrechung möglich^c ▪ Aciclovir: Reduktion der Dosis bei reduzierter Nierenfunktion erlaubt^d 	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduktion der Dosis bei reduzierter Nierenfunktion erlaubt^e ▪ Therapieunterbrechung möglich^c
	Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclosporin ▪ Aciclovir (nur in einer Dosis ≤ 3200 mg oral pro Tag oder < 25mg/kg Körpergewicht i. v. pro Tag) ▪ Valaciclovir (nicht zur Prophylaxe einer HSC/VZV-Infektion und nur in einer Dosis ≤ 3000 mg oder > 500 mg oral pro Tag) ▪ Famciclovir (nicht zur Prophylaxe einer HSC/VZV-Infektion und nur in einer Dosis ≤ 1500 mg oder > 1000 mg oral pro Tag) 	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Simvastatin oder Pitavastatin (gilt nur im Interventionsarm) ▪ Atorvastatin (gilt nur für Letermovir in Kombination mit Ciclosporin) ▪ Foscarnet (< 7 Tage vor Randomisierung) ▪ Cidofovir (< 30 Tage vor Randomisierung) ▪ CMV-Hyper-Immunglobuline (< 30 Tage vor Randomisierung) 	

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

Studie	Intervention	Vergleich
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. Da dies laut Studienbericht der Studie MK-8228-002 im Interventionsarm lediglich auf 3 Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm auf 2 Patientinnen und Patienten zutraf, wird auf eine Darstellung der i. v. Gabe verzichtet.	
b.	Zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus(HSV)- und Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Infektionen wurde im Interventionsarm zusätzlich über den gesamten Behandlungszeitraum Aciclovir verabreicht. Im Kontrollarm wurde ein entsprechendes Placebo verabreicht, da laut pU die Prophylaxe einer HSV- und VZV-Infektion mit der Gabe von Valganciclovir abgedeckt sei.	
c.	Bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht einer CMV-Erkrankung, die daher eine CMV Behandlung erhielten, musste die Studientherapie unterbrochen werden. Sollte sich innerhalb von 7 Tagen der CMV Behandlung der Verdacht einer CMV-Erkrankung nicht bestätigt haben und / oder ein anderer nicht CMV-bezogener medizinischer Grund identifiziert worden sein und die CMV Behandlung daher abgebrochen wurde, konnte die Studientherapie fortgesetzt werden.	
d.	Reduktion der Dosis von Aciclovir basierte auf der CrCl in ml/min: CrCl > 10 und < 30: 400 mg oral 1-mal täglich	
e.	Reduktion der Dosis von Valganciclovir basierte auf der CrCl (ml/min): CrCl 40–59: 450 mg oral 1-mal täglich; CrCl 25–39: 40 mg oral alle 2 Tage; CrCl 10–24: 450 mg 2-mal wöchentlich	
CMV: Cytomegalievirus; CrCl: Creatinine Clearance; HSV: Herpes-Simplex-Virus; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VZV: Varizella-Zoster-Virus		

Bei der Studie MK-8228-002 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Letermovir mit Valganciclovir. Eingeschlossen wurden erwachsene CMV-seronegative Empfängerinnen bzw. Empfänger einer Nierentransplantation von CMV-seropositiven Spenderinnen bzw. Spendern. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Transplantation eines soliden Organs (mit Ausnahme einer vorherigen Nierentransplantation) oder einer vorherigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation durften in der Studie MK-8228-002 nicht eingeschlossen werden. Erwachsene mit einer stark eingeschränkten post-transplantaren Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≤ 10) ebenso wie Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen bestätigten oder vermuteten CMV-Erkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung waren von der Studie ebenfalls ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden insgesamt 601 Patientinnen und Patienten und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Letermovir (N = 301) oder Valganciclovir (N = 300) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte spätestens 7 Tage nach Nierentransplantation und wurde stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktion) durchgeführt.

In Modul 4 A seines Dossiers legt der pU Auswertungen zu 2 Analysepopulationen vor. Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf der Full-Analysis-Set (FAS)-Population. Diese definiert der pU entsprechend der Angaben im Studienprotokoll als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die

mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, die nach erneuter Testung zu Studienbeginn seronegativ für eine vorangegangene CMV-Infektion waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) detektierbar war (Letermovir N = 289; Valganciclovir N = 297). Nach Leitlinie sollen im vorliegenden Anwendungsgebiet alle Transplantatempfänger und deren Spender serologisch zeitnah vor Transplantation auf CMV-Antikörper getestet werden. Ein Monitoring der CMV-DNA-Konzentration unter Prophylaxe ist jedoch nicht notwendig und sollte lediglich bei klinischem Verdacht auf eine CMV-Vermehrung durchgeführt werden [6]. Im Versorgungsalltag ist daher nicht davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn der Prophylaxe mit Letermovir oder Valganciclovir regelhaft auf CMV-DNA getestet werden. Da lediglich 2 Patientinnen oder Patienten auf Grund eines CMV-DNA Nachweis an Tag 1 der Behandlung aus der FAS-Population ausgeschlossen wurden, bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beruhen auf der All-Participants-as-Treated (APaT)-Population, die die Gesamtheit aller randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (Letermovir N = 292; Valganciclovir N = 297). Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Die Behandlung mit Letermovir konnte am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte ohne relevante Abweichung von den Empfehlungen der Fachinformation [7]. Zusätzlich wurde im Interventionsarm zur Prophylaxe von Herpes-Simplex-Virus (HSV)- und Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektionen Aciclovir (400 mg 2-mal täglich oral) über den gesamten Behandlungszeitraum verabreicht. Die sich aus dieser obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm ergebende Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MK-8228-002 auf den deutschen Versorgungskontext wird weiter unten im Abschnitt Limitationen näher adressiert.

Die Behandlung mit Valganciclovir konnte ebenfalls am Tag der Transplantation bis spätestens Tag 7 nach Transplantation begonnen werden und wurde bis zu 28 Wochen nach Transplantation fortgesetzt (ein vorzeitiger Abbruchgrund war z. B. eine CMV-Infektion). Die Behandlung erfolgte gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [8].

Die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten bis 52 Wochen nach Transplantation beobachtet werden. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 2 Wochen) erhoben. Die geplante Beobachtungsdauer deckt sich mit der vom pU in Modul 4 A angegebenen tatsächlichen medianen Beobachtungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung, bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und CMV-Syndrom. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie MK-8228-002

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen obligatorischen Begleitbehandlung mit Aciclovir im Interventionsarm eingeschränkt. Der pU begründet die Gabe von Aciclovir damit, dass eine entsprechende Prophylaxe im Vergleichsarm durch die Gabe von Valganciclovir bereits abgedeckt sei. Diese Aussage ist gemäß der Angabe in der Fachinformation von Valganciclovir inhaltlich korrekt [8]. Allerdings ist der Fachinformation von Letermovir [7] nicht zu entnehmen, dass per se eine begleitende Behandlung mit Aciclovir erfolgen sollte. Auch die Leitlinie [6] empfiehlt explizit keine routinemäßige Prophylaxe gegen eine HSV- oder VZV-Infektion in diesem Anwendungsgebiet. Lediglich Patientinnen und Patienten mit Herpes Zoster in ihrer Vorgeschichte sollten eine Prophylaxe gegen VZV in den ersten 3 bis 6 Monaten nach Transplantation bekommen. Eine solche Herpes Zoster Infektion wiesen gemäß Studienbericht lediglich 2 % der Patientinnen und Patienten auf. Das Dosierungsregime und die Behandlungsdauer von Aciclovir entspricht zudem nicht den Empfehlungen der Fachinformation von Aciclovir [9]. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist jedoch davon auszugehen, dass die verabreichte Dosis von Aciclovir keine anti-CMV Aktivität aufweist [9,10]. Die Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird bei der Aussagesicherheit adressiert (siehe Abschnitt I 4.2).

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. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Letermovir N ^a = 289	Valganciclovir N ^a = 297
MK-8228-002		
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (15)	50 (15)
Geschlecht [w / m], %	27 / 73	30 / 70
Abstammung, n (%)		
indigene Bevölkerung Nordamerikas oder Alaskas	3 (1)	4 (1)
asiatisch	4 (1)	10 (3)
schwarz oder Afroamerikaner	21 (7)	33 (11)
weiß	250 (87)	243 (82)
mehrere	9 (3)	6 (2)
fehlend	2 (< 1)	1 (< 1)
hochzytolytische, anti-lymphozyten-Immuntherapie, n (%) ^b		
Gabe	131 (45)	138 (47)
Nichtgabe	158 (55)	159 (54)
Hauptgrund für die Transplantation, n (%)		
Alport Syndrom	4 (1)	6 (2)
chronische Nierenerkrankung / Nierenerkrankung im Endstadium	19 (7)	20 (7)
kongenitale zystische Nierenerkrankung	52 (18)	50 (17)
Diabetes / Diabetische Nephropathie	37 (13)	46 (16)
Glomerulonephritis	37 (13)	30 (10)
Hypertonie	42 (15)	53 (18)
IgA Nephropathie	35 (12)	26 (9)
Lupus	2 (1)	5 (2)
mesangioproliferative Glomerulonephritis	2 (1)	1 (< 1)
Schrumpfnieren	5 (2)	3 (1)
Tubulo-interstitielle Nephritis	3 (1)	7 (2)
Harnwegsobstruktion	8 (3)	4 (1)
Andere	43 (15)	46 (16)
Spendertyp, n (%)		
lebend, verwandt	55 (19)	64 (22)
lebend, nicht verwandt	65 (23)	51 (17)
verstorben	169 (59)	182 (61)
Tage von der Transplantation bis zum Beginn der Behandlung		
Mittelwert (SD)	4,4 (1,9)	4,5 (1,9)
Therapieabbruch, n (%) ^c	46 (15)	73 (24)
Studienabbruch, n (%) ^d	36 (12)	31 (10)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Letermovir N ^a = 289	Valganciclovir N ^a = 297
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfänger zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure detektierbar war.</p> <p>b. Gabe einer hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie umfasst die Gabe einer oder mehrerer der folgenden Substanzen: pferde- oder kaninchenderivierte Anti-Thymozyten-Globuline, Alemtuzumab oder Muromonab-CD3 (OKT3). Das Stratum basiert auf der Bestätigung einer erhaltenen hochzytolytischen anti-lymphozyten-Immuntherapie zum Zeitpunkt der Transplantation.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschtes Ereignis (4,3 % vs. 13,3 %), Abbruch auf Wunsch der Patientin / des Patienten (6,0 % vs. 4,7 %), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes: (2,0 % vs. 2,3 %)</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Abbruch auf Wunsch der Patientin / des Patienten (9,3 % vs. 7,0 %), Tod (1,0 % vs. 1,0 %), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes (1,0 % vs. 1,0 %)</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt 50 Jahre alt und der Anteil der weiblichen Patienten war in beiden Armen mit ca. 30 % geringer als der Anteil der männlichen Patienten. Etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat eine hochzytolytische, anti-lymphozyten-Immuntherapie während der Induktionstherapie erhalten. Therapieabbrüche traten im Kontrollarm mit 24 % häufiger auf als im Interventionsarm (15 %). Die Anzahl der Studienabbrüche ist zwischen den Armen vergleichbar (12 % vs. 10 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MK-8228-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-8228-002 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Letermovir die Ergebnisse der Studie MK-8228-002 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 4.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Transplantatverlust
 - schwere CMV-Erkrankung
 - CMV-Endorganerkrankung
 - Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation (NODAT)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Short Form (SF)-36v2
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls 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. Valganciclovir

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Schwere CMV-Erkrankung ^a	CMV-Endorganerkrankung	NODAT ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)
MK-8228-002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung</p> <p>b. definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO (World Health Organisation) und ADA (American Diabetes Association) Richtlinien.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation;</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu den Endpunkten

Gesamtmortalität

Der pU legt für den Endpunkt Gesamtmortalität Analysen auf Basis des relativen Risikos vor. Für die Gesamtmortalität wären im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem für die Patientinnen und Patienten ein relevantes Risiko besteht zu versterben, auch bei gleichen Beobachtungszeiten grundsätzlich Ereigniszeitanalysen wünschenswert. Auf Grund der geringen Ereigniszahlen für diesen Endpunkt in beiden Behandlungsgruppen ist jedoch in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass sich unter Verwendung des Hazard Ratios relevant andere Ergebnisse zeigen würden. Die Auswertungen auf Basis des relativen Risikos werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Schwere CMV-Erkrankung

Schwere CMV-Erkrankungen sind definiert als alle Hospitalisierungen, bedingt durch eine CMV-Infektion / CMV-Erkrankung, die nach der ersten Entlassung nach Transplantation erfolgten. Darüber hinaus liegen keine Angaben dazu vor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund einer CMV-Infektion / CMV-Erkrankung erfolgte. Zudem bleibt unklar, ob diese mit einem zeitlichen Mindestkriterium verbunden war. 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 davon auszugehen, dass es sich bei den Ereignissen nicht um kurzfristige Aufenthalte im Krankenhaus handelte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Hospitalisierung aufgrund einer CMV-Infektion / CMV-Erkrankung zur Abbildung einer schweren CMV-Erkrankung herangezogen.

CMV-Endorganerkrankung

Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt CMV-Endorganerkrankung herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in der Nutzenbewertung den kombinierten Endpunkt CMV-Erkrankung heranzieht. Dies wird im Folgenden begründet.

Der vom pU herangezogene kombinierte Endpunkt CMV-Erkrankung umfasst die folgenden 2 Komponenten:

- CMV-Endorganerkrankung (Beteiligung ≥ 1 Organsystem mit klinischer Manifestation zusätzlich zu einem CMV Nachweis)
- CMV-Syndrom operationalisiert mittels folgender Einzelkomponenten, von denen mindestens zwei Bedingungen zusätzlich zum CMV Nachweis erfüllt sein mussten
 - Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ für mindestens 2 Tage
 - Neues oder verstärktes Krankheitsgefühl (Malaise) (ab Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 2) oder Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Leukopenie oder Neutropenie bei zwei unabhängigen Messungen im Abstand von mindestens 24 Stunden
 - $\geq 5\%$ atypische Lymphozyten
 - Thrombozytopenie
 - Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) um ≥ 2 -fach der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN)

Die Operationalisierungen entsprechen der Definition nach Ljungman 2016 [11]. Alle Ereignisse mussten von einem unabhängigen verblindeten Clinical Adjudication Committee bestätigt werden.

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant sowie von vergleichbarer Schwere sind. Für die Komponente CMV-Syndrom ist dies nicht gegeben. Von den 6 eingehenden Ereignissen beruhen 4 auf Laborparametern. Für diese Laborparameter ist nicht per se davon auszugehen, dass eine Veränderung eine für die Patientin oder den

Patienten spürbare Symptomatik bedingt. Für Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie waren Grenzwerte prädefiniert, die einem CTCAE-Grad 1 oder 2 entsprechen und somit nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Insgesamt ist unklar, wie viele der für den kombinierten Endpunkt qualifizierenden Ereignisse unmittelbar patientenrelevant waren, daher wird die Einzelkomponente CMV-Syndrom in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ungeachtet der beschriebenen Limitationen zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das CMV- Syndrom.

In der Komponente CMV-Endorganerkrankung wurden verschiedene Ereignisse mit Beteiligung eines Organsystems erfasst. Aufgetreten sind in der Studie MK-8228-002 die Ereignisse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Pneumonie“. Diese aufgetretenen Ereignisse waren gemäß Definition im Studienprotokoll mit Symptomen verbunden und daher unmittelbar patientenrelevant. Die Komponente CMV-Endorganerkrankung wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Transplantatverlust

Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt Transplantatverlust herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den kombinierten Endpunkt Dysfunktion und / oder Abstoßung des Transplantats heranzieht. Dies wird im Folgenden begründet.

Der vom pU herangezogene kombinierte Endpunkt Dysfunktion und / oder Abstoßung des Transplantats ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- $\geq 20\%$ Rückgang der post-Transplant geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von Woche 4 bis Woche 28 und Woche 52 nach Transplantation
- Akute Nierentransplantatabstoßung, die durch eine Biopsie nachgewiesen sein muss
- Transplantatverlust
- $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ bis Woche 28 nach Transplantation

Die vom pU gewählte Operationalisierung in Modul 4 A weicht von der im Studienprotokoll geplanten Operationalisierung ab, bei der die Komponente $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ bis Woche 28 nach Transplantation nicht enthalten ist. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und wird vom pU nicht begründet.

Unabhängig von der zur ursprünglichen Planung abweichenden Operationalisierung, ist es wie oben bereits beschrieben, erforderlich, dass die einzelnen Komponenten eines kombinierten Endpunkts patientenrelevant sind. Dies trifft in diesem Fall nur auf die Komponente Transplantatverlust zu. Dies wird nachfolgend näher begründet:

Post-Transplant eGFR

Eine eGFR < 60 ml/min/1.73 m² ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Auch für die Abnahme der post-Transplant eGFR um ≥ 20 % ist aufgrund der mittleren Ausgangswerte der eGFR von ca. 50 ml/min/1,73 m² nicht davon auszugehen, dass eine Abnahme der eGFR um ≥ 20 % für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

Akute Nierentransplantatabstoßung

In der Regel erfolgt aufgrund einer festgestellten akuten Abstoßung eine adäquate Therapie der Patientin bzw. des Patienten, deren Ziel der Erhalt des Transplantats ist. Die Vermeidung dieser anschließenden Therapie ist nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. In der Studie MK-8228-002 musste eine akute Nierentransplantatabstoßung durch eine Biopsie nachgewiesen sein. Darüber hinaus liegen keine weiteren Informationen zu diesem Endpunkt vor. Es ist somit unklar, ob die Durchführung einer Biopsie zwingend mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren der Biopsie vorangegangenen Symptomatik verbunden war. Ist die Therapie der akuten Abstoßung nicht erfolgreich und kommt es zum Verlust des Transplantats, wird dies bereits mit dem patientenrelevanten Endpunkt Transplantatverlust erfasst. Etwaige Nebenwirkungen, die mit der Therapie der akuten Abstoßung möglicherweise verbunden sind, werden in den Daten zu patientenrelevanten Nebenwirkungen (siehe I Anhang B) abgebildet. Unabhängig davon zeigt sich für den Endpunkt akute Nierentransplantatabstoßung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Nutzenbewertung wird daher lediglich die Komponente Transplantatverlust, deren separate Auswertung ebenfalls gemäß Studienplanung vorgesehen war, herangezogen. Vergleichbar zu der Gesamtmortalität wären für den Endpunkt Transplantatverlust ebenfalls Ereigniszeitanalysen wünschenswert. Da jedoch auf Grund der geringen Ereigniszahlen in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls nicht davon auszugehen ist, dass sich unter Verwendung einer Ereigniszeitanalyse relevant unterschiedliche Ergebnisse zeigen, werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis des relativen Risikos für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte jeweils zu Woche 28 und zu Woche 52 (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)

- SF-36v2: Verbesserung um 9,4 (körperlicher Summenscore) bzw. 9,6 Punkte (psychischer Summenscore). (Der pU gibt zwar keine Skalenspannweite an, es wird jedoch auf Basis der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass es sich um die normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 bzw. 6 und einem Maximum von ca. 70 handelt.)

Dies entspricht einer Verbesserung um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite der beiden Endpunkte. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [12] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Dementsprechend werden für die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte EQ-5D VAS und SF-36v2 die Ergebnisse zur Verbesserung um ≥ 15 Punkte (jeweils genau 15 % der Skalenspannweite) herangezogen. Der pU legt für beide Endpunkte Auswertungen zu Woche 28 (Therapieende) und Woche 52 (Studienende) vor und stellt neben den Responderanalysen die Mittelwerte mit Standardfehler über den Studienverlauf dar. Da die Ergebnisse über den Studienverlauf konstant sind und sich insbesondere auch zu Behandlungsende (Woche 28) keine abweichenden Ergebnisse zeigen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Responderanalysen zum längsten Beobachtungszeitraum (Woche 52) herangezogen.

Anteil fehlender Werte und vom pU gewählte Ersetzungsstrategie

Für den Endpunkt CMV-Endorganerkrankung ist der Anteil an fehlenden Werten mit ca. 18 % je Behandlungsgruppe angegeben. Für die anderen Endpunkte (Transplantatverlust, schwere CMV-Erkrankung und NODAT) liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor, jedoch ist davon auszugehen, dass der Anteil fehlender Werte in beiden Behandlungsgruppen in einer ähnlichen Größenordnung liegt. Etwas mehr als die Hälfte der fehlenden Werte ist je Behandlungsgruppe durch einen Studienabbruch vor Woche 52 zu erklären. Für die verbleibenden ca. 8 % an fehlenden Werten zu Woche 52 legt der pU keine weiteren Informationen vor. Der pU ersetzt die fehlenden Werte in seinen Auswertungen mittels des präspezifizierten Observed Failure (OF) Ansatzes, d. h. für Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder mit fehlendem Wert zu Woche 52, wird angenommen, dass für den entsprechenden Endpunkt zu Woche 52 kein Ereignis aufgetreten ist.

Die Annahme des pU, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Woche 52 kein Ereignis in den oben beschriebenen Endpunkten eingetreten ist, ist nicht überprüfbar. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte im Vergleich zu den tatsächlich beobachteten Ereignissen sind Sensitivitätsanalysen auf Basis von Ersetzungsverfahren für diese Endpunkte mit hoher Unsicherheit behaftet. Insbesondere bei Endpunkten, die die statistische Signifikanz

knapp verfehlt haben, ist der hohe Anteil fehlender Werte problematisch (siehe Tabelle 12, z. B. Endpunkt CMV-Endorganerkrankung).

Für die beiden patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS und SF-36v2) liegt der Anteil an fehlenden Werten zu Woche 52 (da zu diesem Zeitpunkt kein Fragebogen vorlag) in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils knapp 30 %. Aus den Angaben zu den Rücklaufquoten in Modul 4 A geht hervor, dass bereits zu Baseline ca. 5 % bis 8 % der Patientinnen und Patienten keinen Fragebogen ausgefüllt hatten. Der pU schränkt seine Auswertungen auf die Patientinnen und Patienten ein, für die mindestens eine Erhebung (unabhängig zu welchem Zeitpunkt) des patientenberichteten Endpunkts vorlag (Interventionsarm N = 284; Kontrollarm N = 292). Der pU gibt für diese Endpunkte nicht an, eine Ersetzungsstrategie für die fehlenden Werte anzuwenden. Jedoch ergibt sich aus der Tatsache, dass der pU deutlich weniger als die 30 % der Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 52 von den Auswertungen ausschließt, dass für Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Baseline und / oder zu Woche 52 ebenfalls angenommen wird, dass zu Woche 52 kein Ereignis eingetreten ist. Der pU legt keine Sensitivitätsanalysen (mit alternativen Ersetzungsstrategien) für diese Endpunkte vor.

Grundsätzlich sind die Gründe für fehlende Werte potenziell informativ. Es ist unklar, welchen Einfluss die fehlenden Werte auf die Ergebnisse der beschriebenen Endpunkte haben. Die resultierende Unsicherheit wird in der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials adressiert.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu Nebenwirkungen vor, die krankheitsbezogene Ereignisse und / oder Ereignisse ausschließen, die bereits in den vom pU ausgewerteten Morbiditätsendpunkten enthalten sind. In Anhang 4 G des Modul 4 A listet der pU die insgesamt 36 bevorzugten Begriffe (PTs), die er aus den Auswertungen ausschließt. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen ist das Vorgehen nicht konsistent. So werden beispielsweise die Ereignisse Neutropenie, Leukopenie und Fieber nicht ausgeschlossen, obwohl diese im vom pU ausgewerteten Endpunkt CMV-Syndrom enthalten sind. Zum anderen ist in diesem Anwendungsgebiet eine Abgrenzung zwischen therapiebedingten Nebenwirkungen und Ereignissen, die Folge der Nierentransplantation sind, nicht eindeutig möglich. In der vorliegenden Situation wäre es sachgerecht, nur Ereignisse herauszurechnen, die eindeutig einer CMV-Infektion zugeordnet werden können (z. B. die PTs Zytomegalievirus Infektion, Cytomegalievirus hepatitis etc.). Der pU legt in Anhang 4 G des Modul 4 A zusätzlich Auswertungen der Nebenwirkungsendpunkte mit allen aufgetretenen Ereignissen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Auswertungen der UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs herangezogen, da die

krankheitsbezogenen (d. h. der CMV-Infektion zuzuordnenden) Ereignisse lediglich einen vernachlässigbaren Anteil aller aufgetretenen Ereignisse ausmachen.

Weitere vom pU für die Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte

Opportunistische Infektionen

Dieser Endpunkt ist definiert als das Auftreten einer der folgenden Ereignisse nach Transplantation:

- Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii*
- BK-Virus-Infektion
- Humanes Polyomavirus-Infektion (Nicht BK-Virus)
- HSV-Virus-Infektion (inklusive oberflächlicher, z. B. oraler HSV-Infektion und systemischer HSV-Infektion)
- VZV-Infektion (inklusive primäre VZV-Infektion und Herpes zoster)
- Orale Candidiasis
- Candidiasis (d. h. nicht-orale Candida-Infektion)
- Mykobakterium tuberculosis-Infektion

Der pU legt für diesen Endpunkt Auswertungen bis Woche 28 und Woche 52 vor, ohne Angaben zu den eingegangenen Einzelereignissen. Aus den Angaben im Dossier des pU bleibt unklar, wie opportunistische Infektionen während der Studie erfasst wurden, ob es sich um ein systematisches Screening nach den genannten Erregern oder um eine Testung nur bei Verdacht bzw. Symptomen handelte. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass von den zu Woche 28 aufgetretenen opportunistischen Infektionen, die häufigsten auf eine BK-Virus-Infektion zurückzuführen waren (bei 28 von 30 Patientinnen und Patienten mit Infektion im Interventionsarm und 28 von 36 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm). Entsprechende Angaben zu Woche 52 fehlen. Entsprechend der Angaben der Leitlinie [6] soll nach einer Nierentransplantation regelmäßig auf das BK-Virus getestet werden. Erst bei Übersteigen einer bestimmten Viruslast in Verbindung mit einer Nierenfunktionsstörung soll eine Biopsie erfolgen. Eine Intervention soll erst bei histologisch bestätigter Polyomavirus-assoziiertes Nephropathie stattfinden. Der reine Virusnachweis stellt somit nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar. Der Endpunkt opportunistische Infektionen wird daher ohne Angabe weiterer Informationen zur Erhebung bzw. Ausprägung der beobachteten opportunistischen Infektionen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Ungeachtet der beschriebenen Limitationen zeigt sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für opportunistische Infektionen.

Gabe des Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF)

Die Gabe bzw. die Vermeidung der Gabe von G-CSF ist nicht per se patientenrelevant. Die vom pU beschriebenen eventuellen Nachteile einer G-CSF Gabe, wie z. B. Nebenwirkungen, werden über die UE-Erhebungen abgebildet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gabe von G-CSF werden für die Nutzenbewertung daher nicht herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Der pU legt in Modul 4 A unter dem Endpunkt UEs von besonderem Interesse Auswertungen zu den Endpunkten Leukopenie und Neutropenie vor. Hierbei unterscheidet der pU zwischen 2 Vorgehensweisen:

- Auswertungen anhand der im Rahmen der Erhebung der Nebenwirkungen erfassten PTs (Leukopenie und Neutropenie) in den Operationalisierungen UEs, SUEs und schwere UEs
- Auswertungen nach CTCAE-Schweregrad. Hierfür überträgt der pU die im Rahmen der Studie systematisch erfassten Laborwerte zur Leukozytenzahl bzw. zur absoluten Neutrophilenzahl auf die CTCAE-Schwellenwerte für eine Leukopenie bzw. Neutropenie.

Für die Auswertungen des Endpunkts Leukopenie bzw. Neutropenie hat der pU jeweils den Analysezeitpunkt zu Woche 30 nach Transplantation verwendet.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Leukopenie oder Neutropenie auf Basis der nachträglichen Schweregradeinteilung gemäß CTCAE sowie der Schweregradeinteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Leukopenien und Neutropenien werden im Rahmen der Auswertungen zu SUEs berücksichtigt, jedoch nicht gesondert dargestellt. Dies wird im Folgenden erläutert.

Leukopenie oder Neutropenie im Rahmen der Nebenwirkungen

Da die Erfassung der Leukopenie und Neutropenie ausschließlich über Laborwerte erfolgt, ist nicht per se davon auszugehen, dass sie mit einer für den Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht. Eine schwere oder schwerwiegende Leukopenie und / oder Neutropenie ist hingegen grundsätzlich patientenrelevant. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu schweren Leukopenien oder Neutropenien sind jedoch für die Nutzenbewertung grundsätzlich nicht geeignet, da sie ausschließlich auf einer Schweregradeinteilung nach Einschätzung der Prüferärztin / des Prüferarztes in mild, moderat oder schwer beruhen. Schwerwiegende Leukopenien und Neutropenien (SUEs) werden hingegen berücksichtigt. Diese traten in der Studie MK-8228-002 jedoch sehr selten auf und unterschreiten die in der Dossievorlage angegebenen und vom pU selbst angelegten Kriterien (< 10 Patientinnen und Patienten je Behandlungsgruppe) für die Darstellung von Analysen zu Systemorganklassen (SOCs) und PTs. Diese Ereignisse werden daher entsprechend der Methodik in

Nutzenbewertungen nicht gesondert zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, werden jedoch in die Gesamtraten der SUEs berücksichtigt.

Leukopenie und Neutropenie auf Basis nachträglicher CTCAE-Schweregradeinteilung

Die nachträgliche Umrechnung von (einzelnen) Laborwerten in CTCAE-Schweregrade erlaubt kein vollständiges Bild der im Studienverlauf aufgetretenen Nebenwirkungen. Zum einen werden die Laborparameter nur zu bestimmten Visiten und nicht wie Nebenwirkungen kontinuierlich erhoben, zum anderen werden Nebenwirkungen, die nicht auf systematisch erfassten Labor- oder Vitalparametern beruhen, in einer solchen post hoc Analyse nicht abgebildet. Es handelt sich somit um eine selektive Betrachtung von Ereignissen, dieses Vorgehen ist daher nicht sachgerecht.

Unabhängig von dieser selektiven und damit nicht sachgerechten Betrachtung werden nur Ereignisse bis Woche 30 dargestellt, obwohl eine Erhebung dieser Laborparameter bis Woche 52 geplant war. Darüber hinaus ist die Diskrepanz zwischen der geringeren Anzahl von Neutropenie- und Leukopenie-Ereignissen auf Basis der Auswertungen zu Nebenwirkungen und der relativ hohen Anzahl von Ereignissen auf Basis des CTCAE-Schweregrad nicht nachvollziehbar. Es zeigen sich bis zu 3-mal so viele Ereignisse auf Basis der nachträglichen CTCAE-Schweregradeinteilung. Diese Diskrepanz wird vom pU nicht erläutert.

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. Valganciclovir

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Schwere CMV-Erkrankung ^a	CMV-Endorganerkrankung	NODAT ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF 36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	
MK-8228-002	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	N ^d	N ^e	N ^d
<p>a. operationalisiert als Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Erkrankung b. definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO (World Health Organisation) und ADA (American Diabetes Association) Richtlinien c. hoher Anteil fehlender bzw. ersetzter Werte (siehe folgenden Fließtext und Abschnitt I 4.1) d. eingeschränkte Beobachtungsdauer e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; H: hoch; N: niedrig; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF 36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Dies ist begründet durch den hohen Anteil fehlender bzw. ersetzter Werte zum relevanten Auswertungszeitpunkt nach 52 Wochen (für die Endpunkte zu Morbidität ca. 18 % ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. für den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität je knapp 30 % ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wird als niedrig bewertet. Allerdings ist hier der Beobachtungszeitraum eingeschränkt (2 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation). 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 einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten eingeschränkt. Da im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Letermovir eine Behandlung mit Aciclovir zur Prophylaxe einer HSV- und VZV-Infektion über den gesamten Behandlungszeitraum von 28 Wochen erhielten, ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie MK-8228-002 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Insgesamt können daher für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Letermovir mit Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs werden jeweils in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung werden ergänzend in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MK-8228-002					
Mortalität (bis Woche 52)					
Gesamtmortalität	289	4 (1,4)	297	3 (1,0)	1,41 [0,32; 6,33]; 0,651
Morbidität (bis Woche 52)					
Transplantatverlust	289	2 (0,7)	297	6 (2,0)	0,37 ^d [0,09; 1,51]; 0,167
schwere CMV-Erkrankung	289	35 (12,1)	297	34 (11,4)	1,06 [0,68; 1,65]; 0,796
CMV-Endorganerkrankung ^e	289	6 (2,1)	297	1 (0,3)	4,42 ^d [0,99; 19,61]; 0,051
NODAT ^f	289	18 (6,2)	297	20 (6,7)	0,92 [0,50; 1,69]; 0,782
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Verbesserung zu Woche 52) ^g	284	100 (35,2)	294	98 (33,3)	1,06 [0,84; 1,32]; 0,639
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verbesserung zu Woche 52)					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^h	284	120 (42,3)	292	101 (34,6)	1,22 [0,99; 1,50]; 0,061
psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	284	33 (11,6)	292	44 (15,1)	0,77 [0,51; 1,18]; 0,227
körperliche Funktionsfähigkeit	284	136 (47,9)	292	141 (48,3)	0,99 [0,84; 1,17]
körperliche Rollenfunktion	284	125 (44,0)	292	118 (40,4)	1,09 [0,90; 1,32]
körperlicher Schmerz	284	119 (41,9)	292	106 (36,3)	1,15 [0,94; 1,41]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	284	88 (31,0)	292	74 (25,3)	1,22 [0,94; 1,59]
Vitalität	284	115 (40,5)	292	99 (33,9)	1,19 [0,96; 1,48]
soziale Funktionsfähigkeit	284	88 (31,0)	292	83 (28,4)	1,09 [0,85; 1,40]
emotionale Rollenfunktion	284	64 (22,5)	292	60 (20,5)	1,10 [0,80; 1,50]
psychisches Wohlbefinden	284	69 (24,3)	292	67 (22,9)	1,06 [0,79; 1,42]
Nebenwirkungen (bis Woche 30)					
UEs (ergänzend dargestellt)	292	271 (92,8)	297	276 (92,9)	–
SUEs	292	106 (36,3)	297	113 (38,1)	0,95 [0,77; 1,18]; 0,661

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs	292	12 (4,1)	297	40 (13,5)	0,31 [0,16; 0,57]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	292	13 (4,5)	297	4 (1,4)	3,31 [1,09; 10,02]; 0,025

a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfänger zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) detektierbar war.

b. Endpunkte der Kategorien Morbidität (außer Gesundheitszustand): fehlende Werte wurden mittels dem „Observed Failure“ Ansatz ersetzt. Hierbei wurde für Patientinnen und Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben oder für die zu Woche 52 keine Daten vorlagen angenommen, dass zu Woche 52 kein Ereignis im jeweiligen Endpunkt eingetreten ist.

c. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nichtgabe), p-Wert aus Wald-Test; Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen: Cochran-Mantel-Haenszel Methode, unstratifiziert, p-Wert aus Wald-Test

d. Peto-Odds Ratio (bei Ereignisanteilen von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

e. in der Studie MK-8228-002 sind folgende Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Pneumonie, je in Verbindung mit einem CMV Nachweis und durch ein verblindetes Clinical Adjudication Committee bestätigt

f. definiert als das erstmalige Auftreten einer Diabeteserkrankung nach Nierentransplantation, gemäß WHO (World Health Organisation) und ADA (American Diabetes Association) Richtlinien

g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 52 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.

h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70).

i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 32 im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70).

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

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

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Transplantatverlust

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

Schwere CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere CMV-Erkrankung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

NODAT

Für den Endpunkt NODAT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den SF-36v2 erfasst.

Es zeigen sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs 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 Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Letermovir. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) vor. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

Spezifische UEs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Letermovir. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Induktionstherapie (Gabe vs. Nichtgabe einer hochzytolytischen, anti-lymphozyten-Immuntherapie)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Subgruppenmerkmal Induktionstherapie betrachtet, da die Gabe einer hochzytolytischen, anti-lymphozyten-Immuntherapie das Risiko einer CMV-Infektion erhöht [13] und somit ein Merkmal für Nierentransplantatempfänger mit hohem immunologischem Risiko darstellt.

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 einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 13 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Letermovir mit Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zusammen.

Tabelle 13: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
MK-8228-002						
NODAT						
Alter [Jahre]						
< 65	242	18 (7,4)	242	16 (6,6)	1,14 [0,57; 2,30] ^a	0,708
≥ 65	47	0 (0)	55	4 (7,3)	0,12 [0,02; 0,88] ^a	0,037
Gesamt					Interaktion:	0,024 ^b
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse						
Geschlecht						
männlich	213	6 (2,8)	209	31 (14,8)	0,19 [0,08; 0,45] ^c	0,028 ^d
weiblich	79	6 (7,6)	88	9 (10,2)	0,74 [0,28; 1,99] ^c	0,597 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,038 ^e
<p>a. RR und KI nach Wald aus Vierfeldertafel, p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test; Peto-Odds Ratio bei Ereignisraten von ≤ 1 % in mindestens einer Zelle, p-Wert aus Wald-Test</p> <p>b. Generalisiertes lineares Modell, stratifiziert nach Gabe einer Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand des Likelihood-Ratio-Tests).</p> <p>c. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14])</p> <p>e. eigene Berechnung von Q-Test auf Heterogenität</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>						

Morbidität

NODAT

Für den Endpunkt NODAT zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Letermovir zeigt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir. Es ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir.

Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden 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 [12].

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 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

NODAT

Der Endpunkt NODAT wird in Übereinstimmung mit dem pU in der vorliegenden Indikation der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der Endpunkt ist definiert als das erstmalige Auftreten eines Diabetes nach Nierentransplantation, gemäß den Kriterien der World Health Organisation (WHO) und der American Diabetes Association (ADA) [13]. Diese Kriterien entsprechen einem manifestierten Diabetes mellitus. In der Leitlinie der ADA wird ein neu aufgetretener Diabetes mellitus ebenfalls als schwere Komplikation nach Transplantation eines soliden Organs beschrieben [15].

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Letermovir vs. Valganciclovir Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer (Woche 52)		
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,4 vs. 1,0 RR: 1,41 [0,32; 6,33]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte		
Morbidität		
Transplantatverlust	0,7 vs. 2,0 Peto-OR: 0,37 [0,09; 1,51]; p = 0,167	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere CMV-Erkrankung	12,1 vs. 11,4 RR: 1,06 [0,68; 1,65]; p = 0,796	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CMV-Endorganerkrankung	2,1 vs. 0,3 Peto-OR: 4,42 [0,99; 19,61]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
NODAT Alter (Jahre)		
< 65	7,4 vs. 6,6 RR: 1,14 [0,57; 2,30] p = 0,708	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65	0 vs. 7,3 Peto-OR: 0,12 [0,02; 0,88]; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	35,2 vs. 33,3 RR: 1,06 [0,84; 1,32]; p = 0,639	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2, körperlicher Summenscore (PCS)		
Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte	42,3 vs. 34,6 RR: 1,22 [0,99; 1,50]; p = 0,061	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Letermovir vs. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Letermovir vs. Valganciclovir Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
SF-36v2, psychischer Summenscore (MCS)		
Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte	11,6 vs. 15,1 RR: 0,77 [0,51; 1,18]; p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer (Woche 30)		
Nebenwirkungen		
SUEs	36,3 vs. 38,1 RR: 0,95 [0,77; 1,18]; p = 0,661	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs Geschlecht männlich	2,8 vs. 14,8 RR: 0,19 [0,08; 0,45]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	7,6 vs. 10,2 RR: 0,74 [0,28; 1,99]; p = 0,597	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)	4,5 vs. 1,4 RR: 3,31 [1,09; 10,02]; RR: 0,30 [0,10; 0,92] ^c ; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 höherer 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 mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: mental component summary; NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; PCS: Physical Component Summary; Peto-OR: Peto-Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Letermovir im Vergleich zu Valganciclovir

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ NODAT ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs ▫ Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich	–
NODAT: Neu aufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts jedoch unterschiedlichen Ausmaßes und auf der Positiv-Seite nur in Subgruppen.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen für den Endpunkt NODAT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, allerdings nur für Erwachsene ≥ 65 Jahre. Weiterhin zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei Männern. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit geringem Ausmaß für das SUE allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Insgesamt ergibt sich kein Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für CMV-seronegative Erwachsene, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben, zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-seronegativen Erwachsenen, die eine Nierentransplantation von einem CMV-seropositiven Spender erhalten haben.	Ganciclovir oder Valganciclovir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients; study P002MK8228; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
3. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) Versus Valganciclovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Disease in Adult Kidney Transplant Recipients [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001055-30.
4. Merck Sharp & Dohme. Letermovir Versus Valganciclovir to Prevent Human Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients (MK-8228-002) [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03443869>.
5. Limaye AP, Budde K, Humar A et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(1): 33-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.9106>.
6. Virologie; Gf, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. Virusinfektionen bei Organ- und allogene Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie [online]. 2019 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/093-002l_S2k_Virusinfektionen-Organtransplantierte-allogene-Stammzell-Transplantierten-Diagnostik-Prävention-Therapie_2019-06-verlaengert.pdf.
7. MSD. PREVYMIS 240 mg/-480 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. CHEPLAPHARM. Valcyte Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Ratiopharm. Aciclovir-ratiopharm Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. European Medicines Agency. PREVYMIS; CHMP group of variations including an extension of indication assessment report [unveröffentlicht]. 2023.

11. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2017; 64(1): 87-91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw668>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3): S1-S155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>.
14. 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).
15. Davidson JA, Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 805-812. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.805>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

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 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und 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 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 10 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 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
MK-8228-002		
Gesamtrate UEs	271 (92,8)	276 (92,9)
Blood and lymphatic system disorders	78 (26,7)	146 (49,2)
Anaemia	18 (6,2)	29 (9,8)
Leukocytosis	13 (4,5)	4 (1,4)
Leukopenia	33 (11,3)	110 (37,0)
Neutropenia	8 (2,7)	49 (16,5)
Thrombocytopenia	3 (1,0)	12 (4,0)
Cardiac disorders	33 (11,3)	47 (15,8)
Tachycardia	11 (3,8)	12 (4,0)
Eye disorders	9 (3,1)	11 (3,7)
Gastrointestinal disorders	153 (52,4)	144 (48,5)
Abdominal pain	20 (6,9)	15 (5,1)
Constipation	18 (6,2)	24 (8,1)
Diarrhoea	92 (31,5)	85 (28,6)
Dyspepsia	18 (6,2)	13 (4,4)
Nausea	25 (8,6)	33 (11,1)
Vomiting	18 (6,2)	27 (9,1)
General disorders and administration site conditions	96 (32,9)	97 (32,7)
Fatigue	18 (6,2)	32 (10,8)
Oedema peripheral	39 (13,4)	38 (12,8)
Pyrexia	21 (7,2)	15 (5,1)
Immune system disorders	23 (7,9)	22 (7,4)
Kidney transplant rejection	12 (4,1)	8 (2,7)
Transplant rejection	8 (2,7)	12 (4,0)
Infections and infestations	131 (44,9)	146 (49,2)
BK virus infection	14 (4,8)	10 (3,4)
Nasopharyngitis	5 (1,7)	10 (3,4)
Oral candidiasis	2 (0,7)	13 (4,4)
Polyomavirus viraemia	11 (3,8)	14 (4,7)
Upper respiratory tract infection	12 (4,1)	9 (3,0)
Urinary tract infection	41 (14,0)	42 (14,1)

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
Injury, poisoning and procedural complications	66 (22,6)	73 (24,6)
Investigations	102 (34,9)	104 (35,0)
Blood creatinine increased	30 (10,3)	41 (13,8)
Immunosuppressant drug level increased	10 (3,4)	3 (1,0)
White blood cell count decreased	3 (1,0)	16 (5,4)
Metabolism and nutrition disorders	137 (46,9)	142 (47,8)
Hyperglycaemia	10 (3,4)	17 (5,7)
Hyperkalaemia	27 (9,3)	32 (10,8)
Hypervolaemia	4 (1,4)	10 (3,4)
Hypocalcaemia	11 (3,8)	9 (3,0)
Hypokalaemia	17 (5,8)	10 (3,4)
Hypomagnesaemia	37 (12,7)	39 (13,1)
Hypophosphataemia	30 (10,3)	35 (11,8)
Metabolic acidosis	14 (4,8)	12 (4,0)
New onset diabetes after transplantation	10 (3,4)	15 (5,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	57 (19,5)	64 (21,6)
Arthralgia	12 (4,1)	10 (3,4)
Back pain	12 (4,1)	15 (5,1)
Muscle spasms	8 (2,7)	15 (5,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (3,4)	8 (2,7)
Nervous system disorders	104 (35,6)	81 (27,3)
Dizziness	15 (5,1)	9 (3,0)
Headache	20 (6,9)	19 (6,4)
Tremor	53 (18,2)	52 (17,5)
Psychiatric disorders	28 (9,6)	25 (8,4)
Insomnia	10 (3,4)	12 (4,0)

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
Renal and urinary disorders	97 (33,2)	87 (29,3)
Acute kidney injury	20 (6,9)	17 (5,7)
Dysuria	15 (5,1)	13 (4,4)
Haematuria	14 (4,8)	8 (2,7)
Proteinuria	11 (3,8)	9 (3,0)
Renal impairment	10 (3,4)	9 (3,0)
Reproductive system and breast disorders	13 (4,5)	19 (6,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (15,1)	58 (19,5)
Cough	14 (4,8)	20 (6,7)
Dyspnoea	5 (1,7)	21 (7,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (16,1)	46 (15,5)
Alopecia	10 (3,4)	7 (2,4)
Pruritus	12 (4,1)	12 (4,0)
Vascular disorders	83 (28,4)	75 (25,3)
Hypertension	33 (11,3)	36 (12,1)
Hypotension	19 (6,5)	13 (4,4)
Lymphocele	13 (4,5)	11 (3,7)
<p>a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen 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</p>		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
MK-8228-002		
Gesamtrate SUEs	106 (36,3)	113 (38,1)
Blood and lymphatic system disorders	8 (2,7)	16 (5,4)
Gastrointestinal disorders	9 (3,1)	18 (6,1)
General disorders and administration site conditions	13 (4,5)	4 (1,4)
Immune system disorders	10 (3,4)	11 (3,7)
Infections and infestations	36 (12,3)	36 (12,1)
Injury, poisoning and procedural complications	12 (4,1)	23 (7,7)
Metabolism and nutrition disorders	13 (4,5)	12 (4,0)
Renal and urinary disorders	22 (7,5)	20 (6,7)
Vascular disorders	19 (6,5)	15 (5,1)
<p>a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
MK-8228-002		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	12 (4,1)	40 (13,5)
Blood and lymphatic system disorders	8 (2,7)	21 (7,1)
Leukopenia	3 (1,0)	16 (5,4)
Neutropenia	4 (1,4)	5 (1,7)
Pancytopenia	2 (0,7)	0 (0,0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	3 (1,0)
Diarrhoea	0 (0)	1 (0,3)
Dysphagia	0 (0)	1 (0,3)
Nausea	0 (0)	1 (0,3)
Immune system disorders	0 (0)	2 (0,7)
Kidney transplant rejection	0 (0)	1 (0,3)
Transplant rejection	0 (0)	1 (0,3)
Infections and infestations	3 (1,0)	3 (1,0)
Cytomegalovirus infection	0 (0)	2 (0,7)
Adenovirus infection	1 (0,3)	0 (0,0)
COVID-19 pneumonia	1 (0,3)	0 (0,0)
Endocarditis	1 (0,3)	0 (0,0)
Urosepsis	0 (0)	1 (0,3)
Investigations	0 (0)	5 (1,7)
White blood cell count decreased	0 (0)	4 (1,3)
Neutrophil count decreased	0 (0)	1 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	2 (0,7)
Hyperkalaemia	0 (0)	1 (0,3)
Hypoalbuminaemia	0 (0)	1 (0,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	1 (0,3)
Ocular lymphoma	0 (0)	1 (0,3)
Nervous system disorders	1 (0,3)	0 (0,0)

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Letermovir vs. Valganciclovir (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Letermovir N = 292	Valganciclovir N = 297
Nervous system disorder	1 (0,3)	0 (0,0)
Psychiatric disorders	0 (0)	1 (0,3)
Hallucination, visual	0 (0)	1 (0,3)
Renal and urinary disorders	0 (0)	2 (0,7)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (0,3)
Renal failure	0 (0)	1 (0,3)
<p>a Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>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</p>		

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

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Letermovir vs. Valganciclovir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Letermovir		Valganciclovir		Letermovir vs. Valganciclovir RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a, b}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MK-8228-002					
Morbidität (bis Woche 52)					
Gesamthospitalisierung	289	127 (43,9)	297	151 (50,8)	0,87 [0,73; 1,03]; 0,098
<p>a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, die der Kategorie seronegative Empfängerin bzw. Empfänger zugeordnet waren und bei denen an Tag 1 der Behandlung keine CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) detektierbar war.</p> <p>b. Fehlende Werte wurden mittels dem „Observed Failure“ Ansatz ersetzt. Hierbei wurde für Patientinnen und Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben oder für die zu Woche 52 keine Daten vorlagen, angenommen, dass zu Woche 52 kein Ereignis im jeweiligen Endpunkt eingetreten ist.</p> <p>c. Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Induktionstherapie (Gabe vs. Nicht-Gabe), p-Wert aus Wald-Test</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 D 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, Nierentransplantation 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.

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.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
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.11
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.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

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.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CC	Complication or Comorbidity (Komplikation oder Komorbidität)
CMV	Cytomegalievirus
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
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-seronegative Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders. 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-Erkrankung eingesetzt [1,2].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht bei CMV-seronegativen Empfängerinnen und Empfängern eines Nierentransplantats einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders insbesondere aufgrund der starken Nebenwirkungen bisher verfügbarer Arzneimittel ein hoher Bedarf an einer wirksamen und gut verträglichen Prophylaxe gegen eine CMV-Infektion 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)
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine Nierentransplantation in Deutschland erhielten	–	1770
2	Extrapolation für das Jahr 2023	Faktor 0,9843	1742
3	CMV-seronegative Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantat einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders	21,23	370
4	GKV-Anteil	87,28	323

a. sofern nicht anders angegeben
 CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 eine Nierentransplantation 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 Nierentransplantation (ohne Autotransplantation) in Deutschland erhielten. Hierzu identifiziert der pU zunächst mittels der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Version 2023, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [3] den OPS-Code 5-555 (Nierentransplantation), wobei er die konkreten OPS-Codes 5-555.3 (Autotransplantation) und 5-555.4 (Autotransplantation nach extrakorporaler Resektion) ausschließt. 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:

- A17A (Nierentransplantation mit postoperativem Versagen des Nierentransplantates oder Alter < 16 Jahre oder ABO-inkompatible Transplantation oder schwerste Komplikation oder Komorbidität [CC])
- A17B (Nierentransplantation ohne postoperatives Versagen des Nierentransplantates, Alter > 15 Jahre oder ohne ABO-inkompatible Transplantation, ohne schwerste CC)

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 1770 erwachsenen Patientinnen und Patienten an, die im Jahr 2022 eine Nierentransplantation (ohne Autotransplantation) in Deutschland erhielten.

Schritt 2: Extrapolation für das Jahr 2023

Zur Extrapolation der Patientenzahl für das Jahr 2023 geht der pU von einer jährlichen Änderung um $-1,57\%$ aus (entspricht – angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 1 – dem Faktor 0,9843). Sie stellt die jährliche durchschnittliche Veränderung der Anzahl aller Nierentransplantationen (ab 16 Jahren) in Deutschland vom Jahr 2013 zum Jahr 2022 dar. Die Anzahlen für die Jahre 2013 und 2022 basieren dem pU zufolge auf einer Auswertung der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) [5].

Schritt 3: CMV-seronegative Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantat einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die CMV-seronegativ sind und ein Nierentransplantat einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders erhalten haben, zieht der pU 3 Quellen heran.

Einer Studie des Universitätsklinikums Würzburg [6] entnimmt der pU für 101 Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats im Zeitraum der Jahre 2002 bis 2004, dass 20 (19,80 %) von ihnen CMV-seronegativ waren und das Transplantat von einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. von einem CMV-seropositiven Spender erhalten hatten.

Zu einer Studie des Universitätsklinikums Münster [7] gibt der pU an, dass im Zeitraum der Jahre 2007 bis 2015 von 720 (abweichende Angabe in der Publikation: 723) Empfängerinnen und Empfängern eines Nierentransplantats 168 (23,33 %) CMV-seronegativ waren und das Transplantat von einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. von einem CMV-seropositiven Spender erhalten hatten.

Einer Studie der Charité Berlin [8] entnimmt der pU für 326 Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats im Zeitraum der Jahre 2008 bis 2015, dass 67 (20,55 %) von ihnen CMV-seronegativ waren und das Transplantat von einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. von einem CMV-seropositiven Spender erhalten hatten.

Der pU wendet den ungewichteten Mittelwert der oben genannten Anteilswerte (21,23 %) auf das Ergebnis aus Schritt 2 an.

Schritt 4: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [9,10] ermittelt der pU eine Anzahl von 323 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der im Folgenden dargestellten Aspekte in der Größenordnung plausibel.

Zu Schritt 1: Empfängerinnen und Empfänger einer Nierentransplantation

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. 4 % höhere Anzahl von Fällen.

Zu Schritt 2: Extrapolation für das Jahr 2023

Der pU veranschlagt eine jährliche Änderung der Patientenzahl von $-1,57\%$. Jedoch liegen im Betrachtungszeitraum der Jahre 2013 bis 2022 sowohl Ab- als auch Zunahmen im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr vor.

Zu Schritt 3: CMV-Serostatus

Der pU veranschlagt für Patientinnen und Patienten, die CMV-seronegativ sind und ein Nierentransplantat einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. eines CMV-seropositiven Spenders erhalten haben, einen ungewichteten Mittelwert von $21,23\%$. Um der damit verbundenen Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen, wäre es angemessener gewesen, eine Spanne zu veranschlagen.

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 Änderung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine Nierentransplantation (ohne Autotransplantation) erhalten, um $-1,57\%$ 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-seronegative Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats, das von einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. einem CMV-seropositiven Spender stammt, und für die eine Prophylaxe einer CMV-Erkrankung infrage kommt	323	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU CMV: Cytomegalievirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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:

- Ganciclovir oder Valganciclovir

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liefert der pU ausschließlich zu Valganciclovir Kostenangaben (getrennt für die Darreichungsformen Filmtabletten und Lösung zum Einnehmen), sodass die entsprechenden Angaben zu Ganciclovir fehlen.

Die Angaben des pU zu Valganciclovir beziehen sich ausschließlich auf den ambulanten Bereich. Bei stationärer Behandlung entstehen abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Letermovir entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Fachinformation [1].

Für Valganciclovir entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer den Angaben in den Fachinformationen [11,12] für Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt II 2.2).

Für Letermovir und Valganciclovir endet die Behandlung regelhaft innerhalb von 1 Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Für Letermovir entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch 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.

Für Valganciclovir basieren die Angaben des pU zum Verbrauch auf den Angaben in den Fachinformationen [11,12] für Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (900 mg 1-mal täglich). Auf dieser Basis

- entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von Valganciclovir-Filmtabletten der Fachinformation [11] und
- stellen die Angaben des pU zum Verbrauch von Valganciclovir als Lösung zum Einnehmen eine Unterschätzung dar, da das Lösungsvolumen 100 ml beträgt [12] und der pU davon abweichend von 110 ml und einer entsprechend zu niedrigen Anzahl an Packungen ausgeht.

In Abhängigkeit von der Nierenfunktion ist die Valganciclovir-Dosis auf bis zu 450 mg 2-mal wöchentlich (betrifft die Darreichungsform Filmtabletten [11]) bzw. 100 mg 3-mal wöchentlich (betrifft die Darreichungsform Lösung zum Einnehmen [12]) zu reduzieren, wodurch entsprechend niedrigere Kosten entstehen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Letermovir als Filmtablette [1] und von Valganciclovir [11,12] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar, da aus den Fachinformationen von Letermovir

als Filmtablette [1] und von Valganciclovir [11,12] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen abzuleiten sind.

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

- an allen Behandlungstagen zusätzlich Ciclosporin erhalten (32 163,74 € bis 36 758,56 €) bzw.
- an keinem Behandlungstag zusätzlich Ciclosporin erhalten (63 938,00 € bis 73 072,00 €).

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 Valganciclovir-Filmtabletten gibt der pU für den ambulanten Bereich Jahrestherapiekosten von 5116,93 € an, die für Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt II 2.2) plausibel sind. Für Valganciclovir als Lösung zum Einnehmen gibt der pU für den ambulanten Bereich Jahrestherapiekosten von 15 706,56 € bis 16 197,39 € an, die für Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion unterschätzt sind (siehe auch Abschnitt II 2.2).

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 (mehreseitige Tabelle)

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 €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Letermovir (Filmtabletten) ^a	erwachsene CMV-seronegative Empfängerinnen und Empfänger eines Nierentransplantats, das von einer CMV-seropositiven Spenderin bzw. einem CMV-seropositiven Spender stammt, und für die eine Prophylaxe einer CMV-Erkrankung infrage kommt	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 32 163,74– 36 758,56 ^{c, d} ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 63 938,00– 73 072,00 ^{e, d}	0 ^f	0 ^f	mit gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe ^b : 32 163,74– 36 758,56 ^{c, d} ohne gleichzeitige Ciclosporin-Gabe ^b : 63 938,00– 73 072,00 ^{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.

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

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 Hilfs-taxe) in €	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Ganciclovir	siehe oben	keine Angabe			-	
Valganciclovir						
Filmtabletten		5116,93 ^{e, d}	0 ^f	0 ^f	5116,93 ^{e, d}	Für Filmtabletten sind die Angaben für Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion plausibel, wohingegen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Lösung zum Einnehmen für diese Patientengruppe unterschätzt sind, da er unter der Annahme von 110 ml statt 100 ml pro Packung eine zu niedrige Anzahl an Packungen veranschlagt. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren [11,12], wodurch entsprechend niedrigere Kosten entstehen. Die Angaben des pU beziehen sich auf den ambulanten Bereich. Bei stationärer Behandlung entstehen abweichende Kosten.
Lösung zum Einnehmen		15 706,56– 16 197,39 ^{e, d}	0 ^f	0 ^f	15 706,56– 16 197,39 ^{e, d}	
<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; 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. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Filmtabletten. 2023.
2. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2023 [online]. 2022. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2023/>.
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. MSD Sharp & Dohme. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.
6. Lopau K, Greser A, Wanner C. Efficacy and safety of preemptive anti-CMV therapy with valganciclovir after kidney transplantation. Clin Transplant 2007; 21(1): 80-85. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2006.00586.x>.
7. Jehn U, Schütte-Nütgen K, Bautz J et al. Cytomegalovirus Viremia after Living and Deceased Donation in Kidney Transplantation. J Clin Med 2020; 9(1): 252. <https://doi.org/10.3390/jcm9010252>.
8. Schachtner T, Stein M, Reinke P. CMV-Specific T Cell Monitoring Offers Superior Risk Stratification of CMV-Seronegative Kidney Transplant Recipients of a CMV-Seropositive Donor. Transplantation 2017; 101(10): e315-e325. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001825>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
10. Statistisches Bundesamt. Gesamtbevölkerung [online]. 2022. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungss tand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
11. Mylan Germany. Fachinformation Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten. 2022.
12. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Valcyte Pulver. 2022.