

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Letermovir (PREVYMIS®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

### **Modul 4 A**

*Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung  
bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+]  
einer allogenen hämatopoetischen  
Stammzelltransplantation mit einem Gewicht von  
mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das  
Granulat)*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 14.05.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	32
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	32
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	47

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT .....	50
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	55
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	57
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	58
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	58
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	58
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	58
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	59
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	59
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	61
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	65
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	66
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	67
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	68
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	70
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	72
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	72
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.3.1	Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen .....	81
4.3.2.3.3.2	Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – weitere Untersuchungen... 84	
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	91
4.3.2.3.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen.....	91
4.3.2.3.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	112
4.3.2.3.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	112
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	113
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	113

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	114
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	118
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	119
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	119
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	119
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	120
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	120
4.6	Referenzliste.....	121
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>124</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>129</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>131</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>141</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>156</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>169</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Angaben.....</b>		<b>180</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	12
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	13
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-030 .....	15
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	23
Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	33
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	56

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	57
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	59
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	59
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	60
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	62
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen .....	80
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	81
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen.....	81

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-44: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion– weitere Untersuchungen .....	85
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ....	91
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	96
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	119
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-030 nach TREND.....	157
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-030.....	170

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 3: Flow-Chart für die Studie MK-8228-030 Woche 48 nach Transplantation ....	168

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAC	Clinical Adjudication Committee
CMV	Cytomegalievirus/-viren
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CsA	Ciclosporin A
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantat (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
HSV	Herpes-Simplex-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
NC=F	Non-Completer=Failure
PET	Präemptive Therapie
PT	Preferred Terms
R	Recipient (Empfänger:in)
R+	Recipient- (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RWE	Real World Evidence
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und Erkrankung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) mit einem Gewicht von mindestens 15 kg (5 kg für die Infusionslösung und das Granulat), nachfolgend pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen HSCT (allo-HSCT) genannt.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten operationalisiert durch Placebo“ für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A).

Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Letermovir basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie MK-8228-030, und wird zum anderen durch die Übertragbarkeit der positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation der Studie MK-8228-001 auf die pädiatrische Population begründet. Gemäß Kinderverordnung der Europäischen Union (EU) (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erlaubt ein Evidenztransfer Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien wurden im vorliegenden Dossier für den Evidenztransfer von erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen ausführlich geprüft und deren Erfüllung konnte bestätigt werden (siehe Abschnitt „Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“ und Abschnitt 4.4.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die pädiatrische Studie MK-8228-030 herangezogen. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir erfolgt auf Basis eines Evidenztransfers der Ergebnisse der Studie MK-8228-001 bei erwachsenen Patient:innen auf die pädiatrische Population.

### Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der EMA sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte keine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT identifiziert werden. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach pädiatrischen nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Letermovir im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Hierbei wurde die Zulassungsstudie MK-8228-030 identifiziert.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

#### *Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Letermovir (PREVYMIS®) Dosierung gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### *Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Letermovir (PREVYMIS <sup>®</sup> ) Dosierung gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Nicht randomisierte kontrollierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien)	Nicht E6

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in		

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Da für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar ist und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorliegt, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wird das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wird mit der Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Erwachsenenstudie MK-8228-001 begründet. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1003) hat der G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 in seinem Beschluss vom 06. Juni 2024 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Voraussetzung für eine Übertragung dieses Zusatznutzens auf die pädiatrische Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Vergleichbarkeit der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, auf Basis der Studiendaten aus der Studie MK-8228-001 bei erwachsenen Patient:innen und der Zulassungsstudie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patient:innen.

Die Studie MK-8228-030 ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT. Die Studie MK-8228-030 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von einem Auswertungszeitraum zu Woche 24 und einem Auswertungszeitraum zu Woche 48 nach Transplantation vor (Database Cutoff Date: 12. September 2023).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie MK-8228-030

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Letermovir		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95 %-KI]
<b>Mortalität</b>			
Gesamt mortalität	63 <sup>b</sup>	6 (9,5)	[3,6; 19,6]
<b>Morbidität</b>			
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion <sup>d</sup>	56 <sup>c</sup>	6 (10,7)	[4,0; 21,9]
<b>Nebenwirkungen</b>			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	63 <sup>b</sup>	38 (60,3)	[47,2; 72,4]
Schwere unerwünschte Ereignisse <sup>e</sup>	63 <sup>b</sup>	36 (57,1)	[44,0; 69,5]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	63 <sup>b</sup>	8 (12,7)	[5,6; 23,5]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population  
d: Die Daten für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion basieren auf den Auswertungszeitraum zu Woche 24 nach Transplantation  
e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind vom Prüfer:in als schwer definiert  
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT im Rahmen eines Evidenztransfers in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.1 ausgeführt, ist mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Letermovir keine Darstellung eines (naiven) Vergleichs möglich. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis eines Evidenztransfers von erwachsenen Patient:innen auf die pädiatrische Population.

Bei der zulassungsrelevanten, pädiatrischen Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-IIb-Dosisfindungsstudie. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patient:innen unterliegen das Studiendesign und die Patientenzahl, insbesondere auch aufgrund der Schwere der Erkrankung, einigen Limitationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“. Daher ist das Ziel bei neuen bzw. erweiterten Anwendungsgebieten

auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Entsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung neben der pädiatrischen Studie MK-8228-030 die Placebo-kontrollierte Erwachsenenstudie MK-8228-001 herangezogen. Diese Studie ist als RCT eine Studie hochgradiger Evidenz. Insgesamt wird damit für pädiatrische Patient:innen nach einer allo-HSCT die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt.

Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und pädiatrische Patient:innen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien werden im Folgenden für den Evidenztransfer von erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen ausführlich geprüft.

### ***1. Wirkmechanismus des Arzneimittels***

In der Studie MK-8228-030 wird neben der Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen untersucht. Basierend auf der Studie MK-8228-030 wurde zur Zulassung bei der EMA ein umfassendes pharmakokinetisches Modell eingereicht. Insgesamt kann gezeigt werden, dass bei pädiatrischen Patient:innen eine dem Körpergewicht angepasste Dosis, zu einer effektiven Prophylaxe mit Letermovir zur Vermeidung einer CMV-Reaktivierung und Erkrankung nach einer allo-HSCT beiträgt. Es gibt keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist (siehe Modul 2).

### ***2. Erkrankungsbild***

Einer allo-HSCT liegen unabhängig vom Alter der Patient:innen grundsätzlich dieselben Erkrankungsbilder zugrunde. In dem Zusammenhang ist eine CMV-Reaktivierung bei diesen immunsupprimierten Patient:innen eine der Hauptkomplikationen. Dabei ist die zugrunde liegende Ursache der CMV-Erkrankung, die Reaktivierung der CMV-Infektion, in beiden Populationen identisch (siehe Modul 3 A; Abschnitt 3.2). Eine CMV-Erkrankung äußert sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrische Patient:innen in einem sehr ähnlichen Krankheitsbild. Dabei ist eine CMV-Reaktivierung, als Folge einer iatrogenen Immunsuppression, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ein Risikofaktor, der die Gesamtmortalität erhöht. Darüber hinaus kann die Manifestation der CMV-Erkrankung in einem oder in mehreren Organen durch die CMV-Endorganerkrankung sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patient:innen zu einem sehr ernsten bis tödlichen Verlauf führen. Insgesamt ist das Erkrankungsbild bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen somit vergleichbar (siehe Modul 3 A).

### ***3. Wirksamkeit und Sicherheit***

Im Folgenden ist beschrieben, wie das klinische Ausmaß von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen übertragbar ist.

#### *Mortalität*

##### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 48 nach Transplantation, dass 90,5 % der pädiatrischen Patient:innen am Leben sind. Im Vergleich zur Gesamtmortalität der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 48 Wochen nach Transplantation noch 81,2 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 76,5 % im Placebo-Arm am Leben waren. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Gesamtmortalität vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

#### *Morbidität*

##### *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion*

Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei insgesamt 6 pädiatrischen Patient:innen (10,7 %) eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 24 Wochen nach Transplantation ein Anteil von 17,5 % von erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 41,8 % im Placebo-Arm eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen. In beiden Populationen ist unter der Prophylaxe mit Letermovir das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion bei unter 20 %. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

#### *Nebenwirkungen*

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich, dass bei 60,3 % der pädiatrischen Patient:innen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 57,1 % der pädiatrischen Patient:innen ein schweres unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort bei 44,5 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 47,9 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 42,9 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 44,3 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schweres unerwünschtes Ereignis auftrat. In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 8 pädiatrischen Patient:innen (12,7 %) ein Auftreten eines Therapieabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse. In der Studie MK-8228-001 tritt ein Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse bei 19,6 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 51,6 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Nebenwirkungen vergleichbar. Das bei pädiatrischen Patient:innen in der Studie MK-8228-030 beobachtete

Sicherheitsprofil von Letermovir stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Letermovir überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Damit sind alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen erfüllt. Die Voraussetzungen für eine Übertragung des Zusatznutzens von Letermovir bei erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen sind somit gegeben. In der Gesamtschau ergibt sich folglich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

### **Gesamtfazit**

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 zeigen für die pädiatrische Population vergleichbare Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir. Diese sind zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Placebo-kontrollierten Studie MK-8228-001 gleichgerichtet. Außerdem ist der Wirkmechanismus bei Kindern und Jugendlichen, sowie Erwachsenen identisch und das Erkrankungsbild vergleichbar. Der Zusatznutzen von Letermovir wird bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit der Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie MK-8228-001 begründet. Des Weiteren zeigen Real World Evidence (RWE)-Daten von europäischen Studienzentren, dass Letermovir auch bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT das Risiko einer CMV-Reaktivierung deutlich reduziert und somit eine effektive Prophylaxe ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen darstellt. Insgesamt kann Letermovir damit einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit decken. Damit erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] nach allo-HSCT. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patient:innen nach einer allo-HSCT und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, ergibt sich in der Gesamtschau gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich zur zVT bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

#### **Intervention**

Für die Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT hängt die empfohlene Dosis von Letermovir vom Gewicht der jeweiligen pädiatrischen Patient:innen ab. Letermovir ist sowohl als orale als auch als intravenöse (i. v.) Darreichungsform verfügbar. Die Behandlungsdauer mit dem Wirkstoff Letermovir beträgt gemäß der deutschen Fachinformation 14 Wochen (ca. 100 Tage) (1-3).

### Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-001 die zVT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wie folgt fest (4): „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patient:in im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

### Endpunkte

Die Bewertung erfolgt, falls entsprechende Daten vorliegen, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (6).

### Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wird, sofern keine RCT identifiziert werden kann, nach weiteren Untersuchungen gesucht bzw. ein Evidenztransfer in Betracht gezogen. Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen zu übertragen (7, 8). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen in der AM-NutzenV verankert (9). Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] und erwachsenen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT hinsichtlich folgender drei Kriterien (9):

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

##### **Begründung der Wahl der Selektionskriterien**

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

Die Prüflintervention ist Letermovir (PREVYMIS®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform oral oder i. v. angewendet wird. Die Dosierung erfolgt gemäß Fachinformation (1-3).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-001 die zVT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wie folgt fest (4): „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung der Patient:in im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer wird nicht eingeschränkt.

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Letermovir (PREVYMIS®) Dosierung gemäß Fachinformation (1-3)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Personen, wie den pädiatrischen Patient:innen, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zu der oben genannten Recherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien (z. B. einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien) mit pädiatrischen Patient:innen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ohne Einschränkung der Vergleichsintervention gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Letermovir im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Letermovir (PREVYMIS®) Dosierung gemäß Fachinformation (1-3)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkung	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Nicht randomisierte kontrollierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>a</sup>
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in</p>		

### Suche nach klinischen Studien mit der zVT

Am 20. März 2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT für Letermovir statt (Vorgangsnummer: 2024-B-001) (4). Der G-BA stellt fest, dass im Rahmen der Leitlinie eine Prophylaxe nach einer allo-HSCT bei Hochrisikopatient:innen empfohlen ist. Sofern eine prophylaktische Therapie in dieser Behandlungssituation angezeigt ist, wird Letermovir, zum Zeitpunkt der Beratung off-label, empfohlen. Da es außer Letermovir derzeit kein antivirales Arzneimittel gibt, das zugleich zugelassen ist und von nationalen und internationalen Leitlinien zur Prophylaxe empfohlen wird, bestimmt der G-BA beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe, als zVT.

Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Personen, wie den pädiatrischen Patient:innen, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde entsprechend nach Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Letermovir im zu

bewertenden Anwendungsgebiet gesucht (siehe oben). Darüber hinaus ist eine Informationsbeschaffung zur zVT zur Aufarbeitung eines möglichen Behandlungseffektes durch beobachtendes Abwarten von Interesse. Deshalb wurde eine orientierende Recherche nach Studien, die die zVT beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe, im vorliegenden Anwendungsgebiet umsetzen, durchgeführt. Im Rahmen dieser konnte keine geeignete klinische Studie identifiziert werden, die die zVT beobachtendes Abwarten im vorliegenden Anwendungsgebiet umsetzt (10). MSD geht davon aus, dass klinische Studien, die die zVT beobachtendes Abwarten umsetzen, in einer pädiatrischen Population aufgrund von ethischen Aspekten nicht durchgeführt werden.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Suche nach RCT wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (11). Die Suchstrategien in der Cochrane-Datenbank werden hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben, das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien) in Abschnitt 4.3.2.3.1.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 bzw. Anhang 4-A4 dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern<sup>1</sup> mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern nach RCT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben, die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern nach nicht randomisierten kontrollierten Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien) in Abschnitt 4.3.2.3.1.3.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 bzw. Anhang 4-B4 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Auf die Suche in der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) wurde verzichtet (IQWiG, Arbeitspapier 2024).

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 und 4.3.2.3.1.4 aufgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

## **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 bzw. Anhang 4-C4 dokumentiert.

## **Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 bzw. Anhang 4-D4 dokumentiert.

## **Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus

denen alle relevanten Angaben für den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei nicht randomisierten kontrollierten Studien liegt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, sodass eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend ist. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wird das Verzerrungspotenzial für nicht randomisierte kontrollierte Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden bei RCT mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und bei nicht randomisierten kontrollierten Studien mithilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements und im Anhang

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4-E dargestellt. Für die Erstellung wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß Flow-Chart dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-38 dargestellt.

##### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Da die Herleitung des Zusatznutzens für die pädiatrische Population auf einem Evidenztransfer beruht, werden neben den aus Sicht des G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten auch diejenigen berichtet, die eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei Erwachsenen und Kindern gewährleisten. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers sachgerecht und für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar.

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante

Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (6).

Die folgende Tabelle 4-6 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-6: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtmortalität</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</u></li> </ul>
Nebenwirkungen <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>b</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse</li> <li>– Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></li> <li>– Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: In der Studie MK-8228-030 waren keine Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert, weshalb auf die Darstellung verzichtet wird</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>	

## Mortalität

### *Gesamtmortalität*

Die Gesamtmortalität gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im SGB V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (5, 6).

## Morbidität

### *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion*

Bei dem Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der definiert ist durch das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: (1) Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder (2) Einleiten einer präemptiven Therapie

(PET) (gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen).

Durch die Reaktivierung der latenten CMV-Infektion entsteht eine CMV-Virämie. Die direkten und indirekten Folgen der CMV-Virämie können bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patient:innen zu CMV-Endorganerkrankungen wie zum Beispiel einer lebensbedrohlichen Lungenentzündung führen (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1). Daher wird nach Diagnosestellung einer CMV-Virämie mit einer PET begonnen. Das Einleiten einer PET hängt allerdings von der Detektion der CMV-Virämie ab, die oftmals erst im späteren Krankheitsverlauf erfolgt. Zudem sind die zurzeit verfügbaren Wirkstoffe für eine PET aufgrund ihrer Toxizität nicht gut verträglich. Unter anderem verlangsamen sie den Aufbau des Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation (12, 13). Aufgrund dieser beiden Faktoren – die zu späte Detektion als auch die Toxizität – stellt die Einleitung einer PET ein erhöhtes Risiko in Bezug auf CMV-assoziierte Morbidität und Mortalität dar (14, 15). Folglich sind die Einzelkomponenten und damit der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion als patientenrelevant anzusehen, da für immunsupprimierte CMV-seropositive Patient:innen sowohl die CMV-Endorganerkrankung als auch das Einleiten einer PET ein, durch wirksame Prophylaxe vermeidbares, Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko darstellen.

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Die unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfassen unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

Für unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgen ergänzend.

## **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**

### **Auswertungspopulationen**

#### ***All-Enrolled-Participants***

Die All-Enrolled-Participants-Population ist definiert als alle eingeschlossenen Patient:innen, die einem Randomisierungsdatum im Case Report Form (CRF) zugewiesen wurden. Es ist hierbei zu beachten, dass aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Randomisierung vorgenommen wurde.

***All-Participants-as-Treated (APaT)***

Die APaT-Population ist definiert als alle eingeschlossenen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen des Endpunkts Gesamtmortalität sowie sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

***Full-Analysis-Set (FAS)***

Die FAS-Population ist definiert als alle eingeschlossenen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen.

Die FAS-Population wird für die Analysen des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion herangezogen.

**Auswertungszeiträume**

Es liegen Ergebnisse von einem Auswertungszeitraum zu Woche 24 und einem Auswertungszeitraum zu Woche 48 nach Transplantation vor (Database Cutoff Date: 12. September 2023). Einen Überblick aus der Studie MK-8228-030 bietet Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Alle verfügbaren Auswertungszeiträume werden im Dossier transparent dargestellt.

**Auswertungsmethoden**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wird die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit Ereignis berichtet.

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion werden die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit Ereignis berichtet.

Für die Endpunkte zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit Ereignis berichtet. Unerwünschte Ereignisse werden zudem gegliedert nach SOC/PT dargestellt.

**4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es werden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen gezeigt, da dies für die pädiatrische Studie MK-8228-030 sowohl inhaltlich als auch methodisch nicht als sinnvoll erachtet wird. Für die Studie MK-8228-030 sind im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung a priori für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion bis Woche 14 nach Transplantation Subgruppenanalysen in den folgenden Kategorien vorgesehen: Altersgruppen (0 bis < 2 Jahre, 2 Jahre bis < 12 Jahre, 12 Jahre bis < 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere) und CMV-Serostatus.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343: d4909.

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Letermovir gegenüber der zVT bei Erwachsenen vorliegt, welche für einen Evidenztransfer auf pädiatrische Patient:innen herangezogen werden kann, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine Studie identifiziert.					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 20. Februar 2025.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie*

*viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 17. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Letermovir ergab insgesamt 241 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 78) wurden die verbleibenden 163 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 157 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 6 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 6 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Tabelle 4-4).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

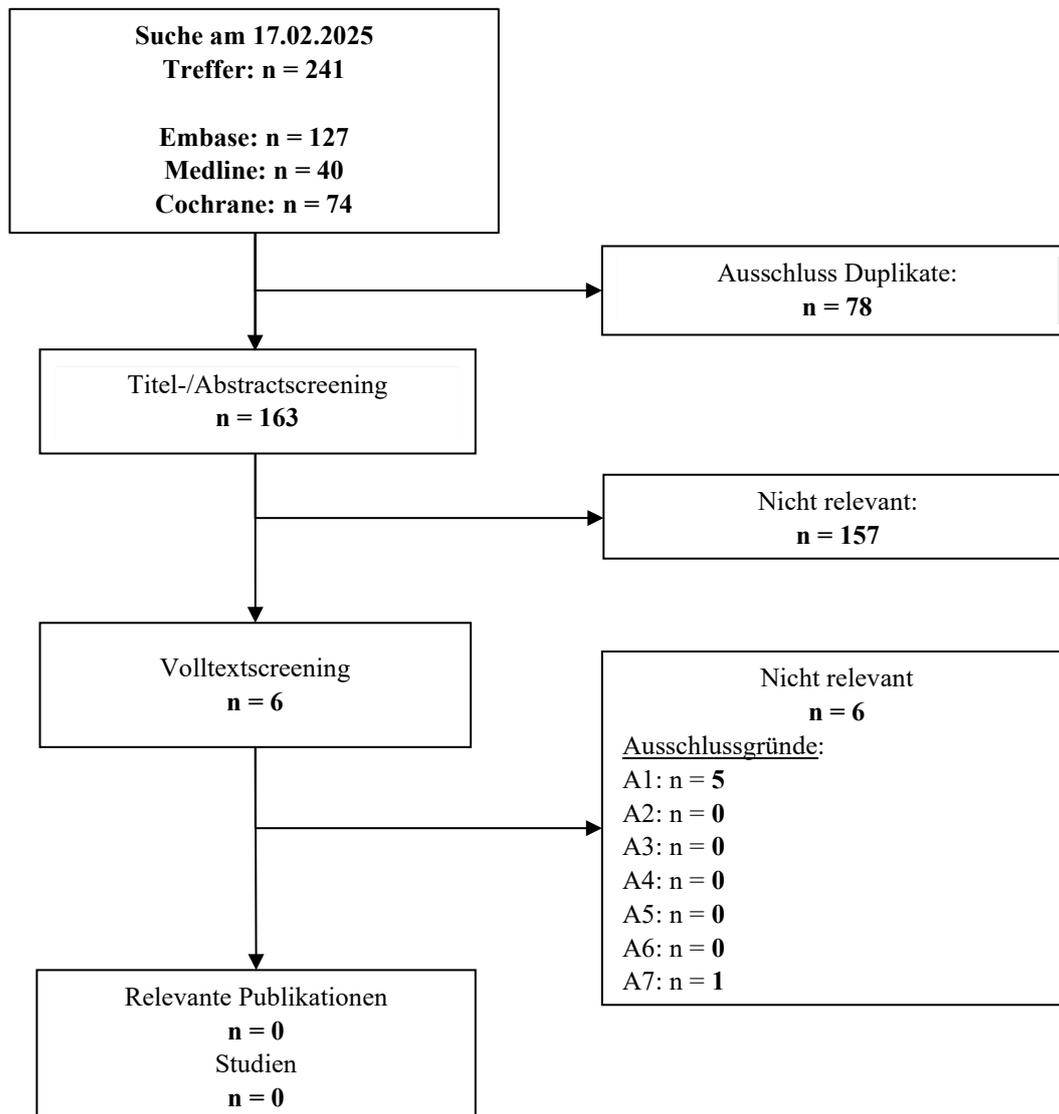


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Die Suche erfolgte am 17. Februar 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 17. Februar 2025.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 18. Februar 2025.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine Studie identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Es wurde keine Studie identifiziert.						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Letermovir	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine RCT identifiziert.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine Studie identifiziert.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
Es wurde keine Studie identifiziert.				
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Hauptanalyse

Tabelle 4-19: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						

Es wurde keine Studie identifiziert.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
ITT: Intention-To-Treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

*an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: Intention-To-Treat				

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Personen, wie den pädiatrischen Patient:innen, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen.

Im folgenden Anwendungsgebiet werden pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT betrachtet. Für diese Patientenpopulation wurde keine RCT identifiziert. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach nicht randomisierten kontrollierten Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien) ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der besten verfügbaren Evidenzstufe zu Letermovir im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Hierbei wurde die Studie MK-8228-030 identifiziert. Wie auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA akzeptiert, lassen sich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen bis 18 Jahren übertragen. Der im vorliegenden Dossier dargestellte Evidenztransfer beinhaltet die Übertragung der Evidenz von Daten der Indikationserweiterung zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung seropositiver Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT bei Erwachsenen auf die Indikationserweiterung zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms***

*etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer <sup>a</sup> ggf. Datenschnitt	Therapiearm
MK-8228-030	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 43 Monate  Database Cutoff Date: 12. September 2023	Letermovir als orale oder i. v. Gabe, abhängig vom Alter und Gewicht zwischen 10 mg und 480 mg einmal täglich oder zwischen 10 mg und 240 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Ciclosporin-Gabe
<p>a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels/der primären Studienziele i. v.: intravenös; mg: Milligramm</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-31 ist der 20. Februar 2025.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 17. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Letermovir ergab insgesamt 1.608 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 460) wurden die verbleibenden 1.148 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 1.082 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 66 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 66 Publikationen erfüllte 1 Publikation die Einschlusskriterien (Tabelle 4-5). Es handelt sich hierbei um eine Publikation der pädiatrischen Studie MK-8228-030 (16).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

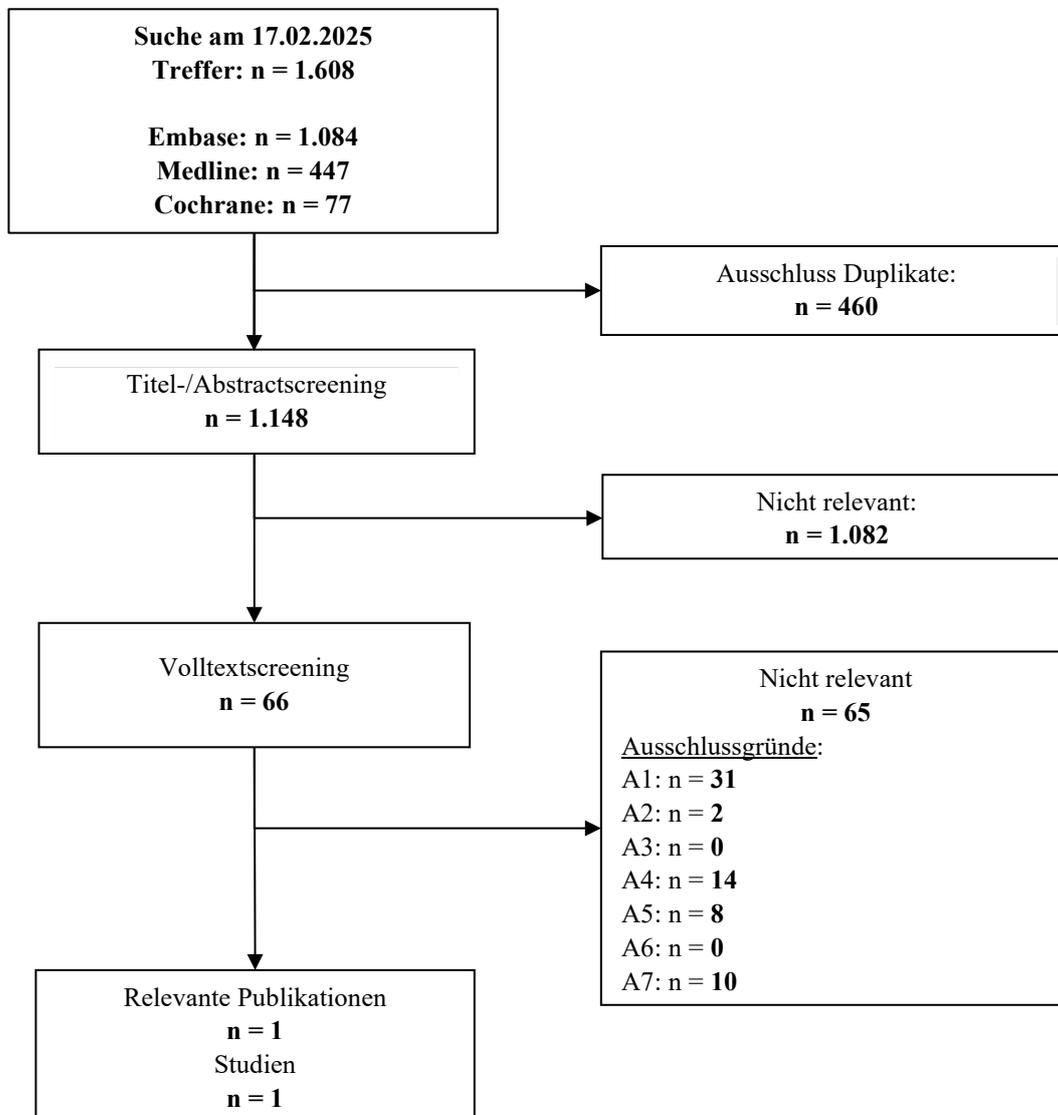


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte am 17. Februar 2025 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-33). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 17. Februar 2025 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder die Studienberichte identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MK-8228-030 (NCT03940586)	ClinicalTrials.gov (17) EU-CTR (18)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse EU-CTR: EU Clinical Trials Register				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-33 ist der 17. Februar 2025.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-31) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie MK-8228-030 erfolgte am 18. Februar 2025 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- NCT03940586
- 2018-001326-25
- MK-8228-030

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2023-12-15-D-999
- 2023-12-15-D-1003
- 2021-03-15-D-654

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie MK-8228-030 (siehe Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-34 ist der 18. Februar 2025.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-35: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
MK-8228-030	ja	ja	nein	ja (19, 20)	ja (17, 18)	ja (16)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MK-8228-030	Multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Dosis- findungsstudie	Pädiatrische CMV- seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo- HSCT	<u>Letermovir:</u> < 2 Jahre N = 8 2 - < 12 Jahre N = 29 12 - < 18 Jahre N = 28	<u>Behandlung:</u> Vom Tag der Transplantation bis zu Woche 14 nach Transplantation Database Cutoff Date: 12. September 2023	28 Studienzentren in 11 Ländern: Australien (3), Kolumbien (3), Frankreich (1), Deutschland (2), Israel (3), Japan (2), Mexiko (1), Polen (2), Spanien (2), Türkei (3), USA (6)	<u>Primäre Endpunkte:</u> Pharmakokinetik <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtmortalität Klinisch bedeutsame CMV-Infektion Nebenwirkungen
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Letermovir	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MK-8228-030	<p>Letermovir zwischen 10 mg und 480 mg täglich (abhängig von Alter und Gewicht) oder 10 mg und 240 mg täglich (abhängig von Alter und Gewicht) bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin A, oral oder i. v.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 14 Wochen (ca. 100 Tage)</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien</u> während und bis 14 Tage nach der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporin: In Kombination mit Letermovir (Dosis von Letermovir muss angepasst werden)</li> <li>• Standard-Antibiotikaprophylaxe</li> <li>• Atorvastatin</li> <li>• Fluvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin</li> <li>• Repaglidin, Rosiglitazon</li> <li>• Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Midazolam, Amiodaron</li> <li>• Voriconazol, Phenytoin, Warfarin, Protonen-Pumpen-Inhibitoren, Omeprazol und Pantaprazol</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während und bis 14 Tage nach der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Simvastatin oder Pitavastatin (Letermovir Mono oder in Kombination mit Ciclosporin)</li> <li>○ Atorvastatin (Letermovir in Kombination mit Ciclosporin)</li> </ul> </li> <li>• Cytochrom P450 3A (CYP3A) Substrate: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pimozid</li> <li>○ Ergotalkaloide</li> </ul> </li> <li>• Repaglidin (Letermovir in Kombination mit Ciclosporin)</li> <li>• Jegliche in der Prüfung befindlichen antiviralen CMV-Wirkstoffe bzw. biologischen Therapien, einschließlich CMV-Impfstoffe, CMV-Hyper-Immunglobuline oder i. v. Immunglobuline außer Ganciclovir oder Valganciclovir (lt. Studienmedikation)</li> <li>• Foscarnet</li> <li>• Cidofovir</li> <li>• Aciclovir</li> <li>• Famciclovir (bei einer Dosis von &gt; 1.500 mg oder ≤ 1.000 mg p. o. pro Tag and nicht zur HSV/VZV-Prophylaxe)</li> <li>• Jegliche in der Prüfung befindlichen Wirkstoffe oder Kombinationstherapien von zugelassenen Wirkstoffen (z. B. immunsuppressive Wirkstoffe)</li> </ul>

<b>Studie</b>	<b>Letermovir</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>
• Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel		
CMV: Cytomegalievirus; CYP3A: Cytochrom P450 3A; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A; HSV: Herpes-Simplex-Virus; i. v.: intravenös; mg: Milligramm; p. o.: per oral; VZV: Varizella-Zoster-Virus		

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre		2 - < 12 Jahre		< 2 Jahre		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patient:innen in der Population <sup>b</sup>	28		27		8		63	
<b>Geschlecht</b>								
Männlich	15	(53,6)	22	(81,5)	7	(87,5)	44	(69,8)
Weiblich	13	(46,4)	5	(18,5)	1	(12,5)	19	(30,2)
<b>Alter (Jahre)</b>								
12 bis <18	28	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	28	(44,4)
7 bis <12	0	(0,0)	14	(51,9)	0	(0,0)	14	(22,2)
2 bis <7	0	(0,0)	13	(48,1)	0	(0,0)	13	(20,6)
1 bis <2	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(37,5)	3	(4,8)
<1	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(62,5)	5	(7,9)
Mittelwert	14,1		6,6		0,7		9,1	
SD	1,5		3,2		0,3		5,3	
Median	13,5		7,0		0,7		11,0	
Spannweite	12 bis 17		2 bis 11		0 bis 1		0 bis 17	
<b>Abstammung</b>								
Asiatisch	6	(21,4)	3	(11,1)	0	(0,0)	9	(14,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	3	(10,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(4,8)
Mehrere	4	(14,3)	2	(7,4)	1	(12,5)	7	(11,1)
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas, Schwarz oder Afroamerikaner	1	(3,6)	1	(3,7)	1	(12,5)	3	(4,8)
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas, Weiß	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Schwarz oder Afroamerikaner, Weiß	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Weiß	15	(53,6)	22	(81,5)	7	(87,5)	44	(69,8)
<b>Ethnie</b>								
Hispanisch oder Latino	9	(32,1)	4	(14,8)	1	(12,5)	14	(22,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	14	(50,0)	21	(77,8)	6	(75,0)	41	(65,1)
Nicht berichtet	4	(14,3)	0	(0,0)	1	(12,5)	5	(7,9)
Unbekannt	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre		2 - < 12 Jahre		< 2 Jahre		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Ausgangswert Körpergewicht (kg)</b>								
Patient:innen, fuer die Daten vorliegen	28		27		8		63	
Mittelwert	55,2		24,3		8,8		36,0	
SD	17,75		9,56		3,22		22,31	
Median	53,8		23,4		7,8		32,4	
Spannweite	28.7 bis 95.0		10.4 bis 43.8		5.1 bis 13.7		5.1 bis 95.0	
<b>Region</b>								
Asien-Pazifik	8	(28,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	11	(17,5)
Lateinamerika	5	(17,9)	2	(7,4)	1	(12,5)	8	(12,7)
Europa und Naher Osten	9	(32,1)	19	(70,4)	6	(75,0)	34	(54,0)
Nordamerika	6	(21,4)	3	(11,1)	1	(12,5)	10	(15,9)
<b>Immunsuppressiva<sup>c</sup></b>								
Cyclosporin A	19	(67,9)	16	(59,3)	7	(87,5)	42	(66,7)
Tacrolimus	9	(32,1)	7	(25,9)	1	(12,5)	17	(27,0)
Andere	0	(0,0)	4	(14,8)	0	(0,0)	4	(6,3)
<b>CMV-DNA zu Behandlungsbeginn<sup>d</sup></b>								
Nicht nachgewiesen	25	(89,3)	24	(88,9)	7	(87,5)	56	(88,9)
Nachgewiesen	3	(10,7)	3	(11,1)	1	(12,5)	7	(11,1)
<b>CMV-Serostatus</b>								
Empfänger:in positiv, Spender:in negativ	8	(28,6)	6	(22,2)	4	(50,0)	18	(28,6)
Empfänger:in positiv, Spender:in positiv	20	(71,4)	18	(66,7)	0	(0,0)	38	(60,3)
Empfänger:in negativ, Spender:in positiv	0	(0,0)	3	(11,1)	4	(50,0)	7	(11,1)
<b>Spendertyp</b>								
Verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	6	(21,4)	2	(7,4)	1	(12,5)	9	(14,3)
Verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung	9	(32,1)	8	(29,6)	2	(25,0)	19	(30,2)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Übereinstimmung	9	(32,1)	15	(55,6)	5	(62,5)	29	(46,0)
Nicht-verwandte Spender:innen mit Nicht-Übereinstimmung	4	(14,3)	2	(7,4)	0	(0,0)	6	(9,5)
<b>Stammzellquelle</b>								
Periphäres Blut	15	(53,6)	16	(59,3)	4	(50,0)	35	(55,6)
Knochenmark	12	(42,9)	10	(37,0)	3	(37,5)	25	(39,7)
Nabelschnurblut	1	(3,6)	1	(3,7)	1	(12,5)	3	(4,8)
<b>Konditionierung</b>								
Myeloablativ Konditionierung mit	25	(89,3)	24	(88,9)	6	(75,0)	55	(87,3)
	3	(10,7)	1	(3,7)	2	(25,0)	6	(9,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre		2 - < 12 Jahre		< 2 Jahre		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
reduzierter Intensität								
Nicht myeloablativ	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
<b>Haploidentische:r Spender:in</b>								
Ja	8	(28,6)	8	(29,6)	2	(25,0)	18	(28,6)
Nein	20	(71,4)	19	(70,4)	6	(75,0)	45	(71,4)
<b>Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung</b>								
Patient:innen, fuer die Daten vorliegen	28		27		8		63	
Mittelwert	9,9		9,0		6,5		9,1	
SD	8,38		8,59		4,07		8,03	
Median	7,5		5,0		7,5		7,0	
Spannweite	1.0 bis 28.0		1.0 bis 27.0		1.0 bis 11.0		1.0 bis 28.0	
a: Database Cutoff Date: 12. September 2023								
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population								
c: Patient:innen werden in der Cyclosporin-A (CsA)-Zeile erfasst, wenn sie während der Behandlungsphase CsA als Begleittherapie mit oder ohne andere Immunsuppressiva erhalten haben. Ein Tacrolimus-Regime beinhaltet die gleichzeitige Verwendung von Tacrolimus mit oder ohne anderen Immunsuppressiva (außer CsA). Patient:innen in der Zeile "Andere" haben ein Regime erhalten, das andere Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Leflunomid, Mycophenolat), außer CsA oder Tacrolimus, enthält								
d: CMV-DNA zwischen Tag -7 und Tag +1 von Beginn der Studientherapie								
Hinweis: Die Letermovir-Dosis beträgt einmal täglich 480 mg mit einer Dosisanpassung auf einmal täglich 240 mg, wenn es in Kombination mit CsA verabreicht wird								
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin A; DNA: Desoxyribonukleinsäure; SD: Standardabweichung								

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre		2 - < 12 Jahre		< 2 Jahre		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patient:innen in der Population <sup>b</sup>	28		29		8		65	
Behandelt	28		27		8		63	
Nicht behandelt	0		2		0		2	
<b>Status der Studie<sup>c</sup></b>								
Vollständig	21	(75,0)	21	(72,4)	6	(75,0)	48	(73,8)
Abgebrochen	7	(25,0)	8	(27,6)	2	(25,0)	17	(26,2)
Todesfall	3	(10,7)	2	(6,9)	0	(0,0)	5	(7,7)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,1)
Abweichung vom Protokoll	0	(0,0)	1	(3,4)	0	(0,0)	1	(1,5)
Widerruf durch Eltern/Erziehungsberechtigte	3	(10,7)	5	(17,2)	1	(12,5)	9	(13,8)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie<sup>d</sup></b>								
Begonnen	28		27		8		63	
Vollständig	17	(60,7)	20	(74,1)	6	(75,0)	43	(68,3)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre		2 - < 12 Jahre		< 2 Jahre		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abgebrochen	11	(39,3)	7	(25,9)	2	(25,0)	20	(31,7)
Unerwünschtes Ereignis	5	(17,9)	2	(7,4)	1	(12,5)	8	(12,7)
Todesfall	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Fehlende Wirksamkeit	5	(17,9)	2	(7,4)	1	(12,5)	8	(12,7)
Widerruf durch Eltern/Erziehungsberechtigte	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All Enrolled Participants  
c: Patient:innen in der Population dient als Nenner für die Prozentsatzberechnung  
d: Die All-Participants-as-Treated-Population dient als Nenner für die Prozentsatzberechnung

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie MK-8228-030 identifiziert.

Bei der Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT.

Die Studie MK-8228-030 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

### Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (am Tag der Transplantation) und eine Behandlungsphase von 14 Wochen. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde bis Woche 48 nach Transplantation beobachtet. Der Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde bis Woche 24 nach Transplantation beobachtet. Die Nachbeobachtungszeit aller Sicherheitsendpunkte mit Ausnahme therapiebedingter schwerwiegender unerwünschter

Ereignisse betrug 2 Wochen nach Behandlungsende und endete folglich zu Woche 16 nach Transplantation. Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bis 48 Wochen nach Transplantation erhoben.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,8 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtmortalität betrug 9,3 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion betrug 4,8 Monate.

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt lag die mediane Beobachtungsdauer bei 3,2 Monaten.

### **Auswertungszeiträume**

Es liegen Ergebnisse von einem Auswertungszeitraum zu Woche 24 und einem Auswertungszeitraum zu Woche 48 nach Transplantation vor (Database Cutoff Date: 12. September 2023).

### **Patientencharakteristika**

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie MK-8228-030 erfolgt sind, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Evidenztransfer im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

### ***Charakterisierung der Studienpopulation***

Das mediane Alter der Patient:innen lag bei 11,0 Jahren. In die Studie wurden deutlich mehr männliche Patient:innen (69,8 %) als weibliche Patient:innen (30,2 %) eingeschlossen. Im Vergleich dazu, waren in der Erwachsenenstudie MK-8228-001 54,2 % der Patient:innen männlich und 45,8 % weiblich. In Bezug auf die Abstammung war der Großteil der eingeschlossenen Patient:innen weiß (69,8 %). Im Vergleich dazu, waren in der Erwachsenenstudie MK-8228-001 82,5 % weiß. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patient:innen erhielt während der Behandlungsphase das Immunsuppressivum CsA (66,7 %). Im Vergleich dazu, erhielten in der Erwachsenenstudie MK-8228-001 49,8 % das Immunsuppressivum CsA. Bei diesen Patient:innen wurde die Dosis von Letermovir angepasst.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Letermovir auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zudem sind 8 von 65 (12,3 %) Patient:innen deutsch.

### **Vergleichbarkeit der Studien und Studienpopulationen**

Hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulationen ist die pädiatrische Studie MK-8228-030 vergleichbar mit der Erwachsenenstudie MK-8228-001. In jeweils beiden Studien sind die meisten Patient:innen männlich und weiß.

Hinsichtlich der Studiencharakteristika sind die Studien MK-8228-030 und MK-8228-001 in den meisten Punkten vergleichbar. Die primären, sekundären und explorativen Endpunkte sind vergleichbar und wurden weitestgehend identisch operationalisiert. Auch die geplanten Beobachtungszeiten sind identisch. Beide Studien sind zudem auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Durch die dargestellte Vergleichbarkeit der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001, sowie der Studienpopulationen der pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen können die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit hinsichtlich des Evidenztransfers übertragen werden.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MK-8228-030	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie MK-8228-030 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine offene, einarmige, nicht randomisierte Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Die Bewertung für pädiatrische Patient:innen erfolgt auf Grundlage eines Evidenztransfers durch die Erwachsenenstudie MK-8228-001 (Abschnitt 4.4.2). Vor dem Hintergrund des Evidenztransfers ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von

nachrangiger Bedeutung. Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit auf Basis des Wirkmechanismus, des Erkrankungsbildes und der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen eine wesentliche Rolle für die Durchführung eines Evidenztransfers (siehe Abschnitt 4.4.2).

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>c</sup>
MK-8228-030	ja	ja	nein	ja
a: Mortalität: Gesamtmortalität b: Morbidität: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion c: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten CMV: Cytomegalievirus				

#### 4.3.2.3.3.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MK-8228-030	<p>Die <b>Gesamtmortalität</b> ist definiert als Zeit vom Einschluss bis zum Ereignis Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, die vor Studienabschluss bzw. Studienabbruch eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Auswertungszeitpunkte zu Woche 14 nach Transplantation und Woche 48 nach Transplantation verwendet. Der Evidenztransfer basiert auf dem Auswertungszeitpunkt zu Woche 48.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 12. September 2023 verwendet. Da die Daten zur Gesamtmortalität aus den Sicherheitsendpunkten gewonnen werden, erfolgen die Auswertungen auf Grundlage der APaT-Population.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre (N=28 <sup>b</sup> )		2 - < 12 Jahre (N=27 <sup>b</sup> )		< 2 Jahre (N=8 <sup>b</sup> )		Total (N=63 <sup>b</sup> )	
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)		Patient:inne n mit Ereignis n (%)		Patient:inne n mit Ereignis n (%)		Patient:inne n mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>	
<b>Woche 14 nach Transplantation</b>								
Lebend	26 (92,9)	[76,5; 99,1]	26 (96,3)	[81,0; 99,9]	8 (100,0)	[63,1; 100,0]	60 (95,2)	[86,7; 99,0]
Verstorben	2 (7,1)	[0,9; 23,5]	1 (3,7)	[0,1; 19,0]	0 (0,0)	[0,0; 36,9]	3 (4,8)	[1,0; 13,3]
<b>Woche 48 nach Transplantation</b>								
Lebend	24 (85,7)	[67,3; 96,0]	25 (92,6)	[75,7; 99,1]	8 (100,0)	[63,1; 100,0]	57 (90,5)	[80,4; 96,4]
Verstorben	4 (14,3)	[4,0; 32,7]	2 (7,4)	[0,9; 24,3]	0 (0,0)	[0,0; 36,9]	6 (9,5)	[3,6; 19,6]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
 b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
 c: Basierend auf der exakten binomialen Methode von Clopper und Pearson  
 KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich bei pädiatrischen Patient:innen zu Woche 14 nach Transplantation eine Überlebensrate von 95,2 % und zu Woche 48 nach Transplantation von 90,5 % (Tabelle 4-43). Im Vergleich zur Gesamtmortalität der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 48 Wochen nach Transplantation noch 81,2 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 76,5 % im Placebo-Arm am Leben waren. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Gesamtmortalität vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar

#### **4.3.2.3.2 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-44: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MK-8228-030	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Der kombinierte Endpunkt <b>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</b> ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Einleiten einer PET</b>, gestützt auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Gesundheitszustand der Patient:innen <u>oder</u></li> <li>• <b>Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung</b>, gestützt anhand der Definitionen im Prüfplan und von einem unabhängigen, verblindeten CAC bestätigt.</li> </ul> <p>Die Operationalisierung erfolgt als Anzahl und Anteil der Patient:innen, bei denen mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat. Neben den Anteilen des kombinierten Endpunkts, werden auch die Anteile der Einzelkomponenten dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion und dessen Einzelkomponenten wurden fehlende Werte nach dem präspezifizierten Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz ersetzt. D. h. Patient:innen, bei denen Ereignisdaten fehlen, werden so erfasst, als hätten sie das Ereignis gehabt. Versager:innen (Failures) waren definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen, bei denen eine PET eingeleitet wurde</li> <li>• Patient:innen, bei denen eine CMV-Endorganerkrankung auftrat</li> <li>• Patient:innen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben</li> <li>• Patient:innen, für die eine Messung fehlte</li> </ul> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>Ergänzend werden die Auswertungen für den Auswertungszeitpunkt zu Woche 14 nach Transplantation (Behandlungsende) dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 12. September 2023 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
CAC: Clinical Adjudication Committee; CMV: Cytomegalievirus; FAS: Full-Analysis-Set; NC=F: Non-Completer=Failure; PET: präemptive Therapie	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die*

*Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre (N=25 <sup>b</sup> )		2 - < 12 Jahre (N=24 <sup>b</sup> )		< 2 Jahre (N=7 <sup>b</sup> )		Total (N=56 <sup>b</sup> )	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion		[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>		[95%-KI] <sup>c</sup>
Versager:innen (Failures) bis Woche 24 nach Transplantation <sup>d</sup>	6 (24,0)	[9,4; 45,1]	6 (25,0)	[9,8; 46,7]	2 (28,6)	[3,7; 71,0]	14 (25,0)	[14,4; 38,4]
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 <sup>e</sup>	2 (8,0)	[1,0; 26,0]	3 (12,5)	[2,7; 32,4]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	6 (10,7)	[4,0; 21,9]
Einleiten einer PET	2 (8,0)	[1,0; 26,0]	3 (12,5)	[2,7; 32,4]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	6 (10,7)	[4,0; 21,9]
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0 (0,0)	[0,0; 13,7]	0 (0,0)	[0,0; 14,2]	0 (0,0)	[0,0; 41,0]	0 (0,0)	[0,0; 6,4]
Studienabbruch vor Woche 24	4 (16,0)	[4,5; 36,1]	3 (12,5)	[2,7; 32,4]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	8 (14,3)	[6,4; 26,2]
Fehlender Wert bei der Studiervisite zu Woche 24	0 (0,0)	[0,0; 13,7]	0 (0,0)	[0,0; 14,2]	0 (0,0)	[0,0; 41,0]	0 (0,0)	[0,0; 6,4]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population  
c: Basierend auf der exakten binomialen Methode von Clopper und Pearson  
d: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Studienabbruch, und fehlende Werte  
e: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde definiert als CMV-Endorganerkrankung (bewiesen oder wahrscheinlich) oder Beginn einer PET aufgrund einer dokumentierten CMV-Virämie und des klinischen Zustands des/der Patient:in  
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie

Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei insgesamt 6 pädiatrischen Patient:innen (10,7 %) eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt. Alle Fälle sind hierbei auf das Einleiten einer PET zurückzuführen (Tabelle 4-45). Im Vergleich zur der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 24 Wochen nach Transplantation ein Anteil von 17,5 % von erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 41,8 % im Placebo-Arm eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies. In beiden Populationen ist unter der Prophylaxe mit Letermovir das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation bei unter 20 %. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre (N=25 <sup>b</sup> )		2 - < 12 Jahre (N=24 <sup>b</sup> )		< 2 Jahre (N=7 <sup>b</sup> )		Total (N=56 <sup>b</sup> )	
	Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis		Patient:innen mit Ereignis	
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>
Versager:innen (Failures) bis Woche 14 nach Transplantation <sup>d</sup>	5 (20,0)	[6,8; 40,7]	4 (16,7)	[4,7; 37,4]	2 (28,6)	[3,7; 71,0]	11 (19,6)	[10,2; 32,4]
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 <sup>e</sup>	2 (8,0)	[1,0; 26,0]	1 (4,2)	[0,1; 21,1]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	4 (7,1)	[2,0; 17,3]
Einleiten einer PET	2 (8,0)	[1,0; 26,0]	1 (4,2)	[0,1; 21,1]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	4 (7,1)	[2,0; 17,3]
Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung	0 (0,0)	[0,0; 13,7]	0 (0,0)	[0,0; 14,2]	0 (0,0)	[0,0; 41,0]	0 (0,0)	[0,0; 6,4]
Studienabbruch vor Woche 14	2 (8,0)	[1,0; 26,0]	3 (12,5)	[2,7; 32,4]	1 (14,3)	[0,4; 57,9]	6 (10,7)	[4,0; 21,9]
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 14	1 (4,0)	[0,1; 20,4]	0 (0,0)	[0,0; 14,2]	0 (0,0)	[0,0; 41,0]	1 (1,8)	[0,0; 9,6]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population  
c: Basierend auf der exakten binomialen Methode von Clopper und Pearson  
d: Die einzelnen Failure-Kategorien schließen sich gegenseitig aus und basieren auf der Hierarchie der Kategorien in der aufgeführten Reihenfolge: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Studienabbruch, und fehlende Werte  
e: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde definiert als CMV-Endorganerkrankung (bewiesen oder wahrscheinlich) oder Beginn einer PET aufgrund einer dokumentierten CMV-Virämie und des klinischen Zustands des/der Patient:in  
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: Präemptive Therapie

Zu Woche 14 nach Transplantation wurde bei insgesamt 4 pädiatrischen Patient:innen (7,1 %) eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt. Alle Fälle sind hierbei auf das Einleiten einer PET zurückzuführen (Tabelle 4-46). Im Vergleich zu den Ergebnissen zur Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort im Behandlungsarm 7,7 % und im Placebo-Arm 39,4 % der erwachsenen Patient:innen eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 nach Transplantation vergleichbar.

### 4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
MK-8228-030	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist eine Krebserkrankung</li> <li>• Es ist mit einer Überdosis verbunden</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis ist definiert als die Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit und die Unfähigkeit zur Verrichtung gewöhnlicher Tätigkeiten.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p><u>Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten therapiebedingten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert, wenn die Prüfer:innen das unerwünschte Ereignis als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachten.</p> <p><u>Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert, wenn die Prüfer:innen das unerwünschte Ereignis als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachten.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden zwei Wochen nach Behandlungsende (16 Wochen nach Transplantation), oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, oder dem Analysezeitpunkt, oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen werden die unerwünschten Ereignisse betrachtet, die zu Woche 16 nach Transplantation aufgetreten sind. Der Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Analysezeitpunkts.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date (12. September 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	12 - < 18 Jahre (N <sup>b</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>b</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>b</sup> = 8)		Total (N <sup>b</sup> = 63)	
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>
Unerwünschte Ereignisse	28 (100,0)	[87,7; 100,0]	27 (100,0)	[87,2; 100,0]	8 (100,0)	[63,1; 100,0]	63 (100,0)	[94,3; 100,0]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	13 (46,4)	[27,5; 66,1]	18 (66,7)	[46,0; 83,5]	7 (87,5)	[47,3; 99,7]	38 (60,3)	[47,2; 72,4]
Schwere unerwünschte Ereignisse <sup>d</sup>	16 (57,1)	[37,2; 75,5]	16 (59,3)	[38,8; 77,6]	4 (50,0)	[15,7; 84,3]	36 (57,1)	[44,0; 69,5]
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	5 (17,9)	[6,1; 36,9]	2 (7,4)	[0,9; 24,3]	1 (12,5)	[0,3; 52,7]	8 (12,7)	[5,6; 23,5]
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	9 (32,1)	[15,9; 52,4]	8 (29,6)	[13,8; 50,2]	3 (37,5)	[8,5; 75,5]	20 (31,7)	[20,6; 44,7]
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 14 nach Transplantation	2 (7,1)	[0,9; 23,5]	0 (0,0)	[0,0; 12,8]	0 (0,0)	[0,0; 36,9]	2 (3,2)	[0,4; 11,0]
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 24 nach Transplantation	2 (7,1)	[0,9; 23,5]	0 (0,0)	[0,0; 12,8]	0 (0,0)	[0,0; 36,9]	2 (3,2)	[0,4; 11,0]
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 48 nach Transplantation	2 (7,1)	[0,9; 23,5]	0 (0,0)	[0,0; 12,8]	0 (0,0)	[0,0; 36,9]	2 (3,2)	[0,4; 11,0]

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Basierend auf der exakten binomialen Methode von Clopper und Pearson  
d: Schwere unerwünschte Ereignisse sind vom Prüfarzt:Prüfärztin als schwer definiert  
KI: Konfidenzintervall

***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei 63 pädiatrischen Patient:innen (100 %) ein Auftreten hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein unerwünschtes Ereignis gesamt bei 97,9 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 100,0 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 38 pädiatrischen Patient:innen (60,3 %) ein Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei 44,5 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 47,9 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf.

***Schwere unerwünschte Ereignisse***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 36 pädiatrischen Patient:innen (57,1 %) ein Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein schweres unerwünschtes Ereignis bei 42,9 % der Erwachsenen auf.

***Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 8 pädiatrischen Patient:innen (12,7 %) ein Auftreten eines Therapieabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse bei 19,6 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 51,6 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf.

***Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 20 pädiatrischen Patient:innen (31,7 %) ein Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis bei 16,9 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 13,0 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf.

***Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 2 pädiatrischen Patient:innen (3,2 %) ein Auftreten eines therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zu Woche 48 nach Transplantation (Tabelle 4-48). In der Studie MK-8228-001 tritt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei 0,8 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 1,6 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf.

Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Nebenwirkungen vergleichbar. Die numerischen Unterschiede bei den Schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen sind hauptsächlich auf die Altersgruppe der <2-Jährigen zurückzuführen. Das bei pädiatrischen Patient:innen in der Studie MK-8228-030 beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Letermovir überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

#### 4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
MK-8228-030	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-47 beschriebenen Vorgehensweise.</p> <p>Für die Auswertungen werden die Unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) betrachtet, die zu Woche 48 nach Transplantation aufgetreten sind.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date (12. September 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Da für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>								
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	28	(100,0)	27	(100,0)	8	(100,0)	63	(100,0)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>8</b>	<b>(28,6)</b>	<b>15</b>	<b>(55,6)</b>	<b>2</b>	<b>(25,0)</b>	<b>25</b>	<b>(39,7)</b>
Anämie	1	(3,6)	7	(25,9)	0	(0,0)	8	(12,7)
Autoimmunhaemolytische Anaemie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Disseminierte intravaskulaere Gerinnung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Febrile Neutropenie	3	(10,7)	4	(14,8)	0	(0,0)	7	(11,1)
Haemolyse	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hypofibrinogenaemie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Leukozytose	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Leukopenie	2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	4	(6,3)
Lymphopenie	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Neutropenie	2	(7,1)	8	(29,6)	1	(12,5)	11	(17,5)
Neutrophilie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Normozytaere Anaemie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Thrombozytopenie	5	(17,9)	9	(33,3)	0	(0,0)	14	(22,2)
Thrombotische Mikroangiopathie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>7</b>	<b>(25,0)</b>	<b>4</b>	<b>(14,8)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>11</b>	<b>(17,5)</b>
Vorhofflimmern	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bradykardie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kardiomegalie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kardiotoxizitaet	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Tachykardie	4	(14,3)	3	(11,1)	0	(0,0)	7	(11,1)
Toxische Kardiomyopathie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Chimerismus	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Phimose	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Ohrschmerzen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>2</b>	<b>(25,0)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Nebenniereninsuffizienz	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Hypothyreose	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)									
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär			0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
<b>Augenerkrankungen</b>			<b>6</b>	<b>(21,4)</b>	<b>3</b>	<b>(11,1)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>9</b>	<b>(14,3)</b>
Bindehautblutung			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Trockenes Auge			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Erythem des Augenlids			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Augenreizung			2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Augenschmerzen			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Okulaere Hyperaemie			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Papillenoedem			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Periorbitaloedem			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Sehen verschwommen			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			<b>27</b>	<b>(96,4)</b>	<b>27</b>	<b>(100,0)</b>	<b>5</b>	<b>(62,5)</b>	<b>59</b>	<b>(93,7)</b>
Abdominalschmerz			11	(39,3)	6	(22,2)	1	(12,5)	18	(28,6)
Schmerzen Oberbauch			2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	4	(6,3)
Analerythem			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Analfissur			2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Analinkontinenz			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Analentzündung			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Anorektale Beschwerden			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Aphthöse Ulzeration			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Aszites			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Rissige Lippen			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Chronische Gastritis			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kolitis			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Verstopfung			4	(14,3)	3	(11,1)	0	(0,0)	7	(11,1)
Diarrhoe			12	(42,9)	13	(48,1)	1	(12,5)	26	(41,3)
Diarrhoe haemorrhagisch			0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Mundtrockenheit			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Dysphagie			1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Enterokolitis			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Magengeschwür			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastritis			1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Gastrointestinale Erkrankung			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastrointestinale Entzündung			1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung			1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Haematemesis			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Haematochezie			1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Lippentrockenheit			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lippenblutung			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lippe geschwollen			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Blutung Mund			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Übelkeit			12	(42,9)	7	(25,9)	0	(0,0)	19	(30,2)
Neutropene Kolitis			0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)		
Schmerzhaftes Schlucken	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Oesophagitis	0	(0,0)	3	(11,1)	0	(0,0)	3	(4,8)
Mundschmerzen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Rektalblutung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Stomatitis	8	(28,6)	9	(33,3)	0	(0,0)	17	(27,0)
Erbrechen	14	(50,0)	20	(74,1)	3	(37,5)	37	(58,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>17</b>	<b>(60,7)</b>	<b>18</b>	<b>(66,7)</b>	<b>4</b>	<b>(50,0)</b>	<b>39</b>	<b>(61,9)</b>
Asthenie	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Erythem an der Katheterstelle	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Schmerzen an der Katheterstelle	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Ausschlag an der Katheterstelle	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Brustkorbschmerz	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Schüttelfrost	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Arzneimittelwechselwirkung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gesichtsoedem	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Erschöpfung	3	(10,7)	2	(7,4)	0	(0,0)	5	(7,9)
Generalisiertes Oedem	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Leiden	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Reaktionen an der Injektionsstelle	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Unwohlsein	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Schleimhautentzündung	0	(0,0)	4	(14,8)	1	(12,5)	5	(7,9)
Multiorganversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Oedem	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Peripheres Ödem	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Periphere Schwellung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Fieber	12	(42,9)	13	(48,1)	4	(50,0)	29	(46,0)
Schwellung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>5</b>	<b>(17,9)</b>	<b>3</b>	<b>(11,1)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>8</b>	<b>(12,7)</b>
Cholezystitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Cholestase	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Leberfunktion anomal	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hepatomegalie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hyperbilirubinaemie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hypertransaminaemia	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>15</b>	<b>(53,6)</b>	<b>13</b>	<b>(48,1)</b>	<b>5</b>	<b>(62,5)</b>	<b>33</b>	<b>(52,4)</b>
Akute Graft-versus-Host-Erkrankung	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Engraftment-Syndrom	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Graft-versus-Host-Syndrom	10	(35,7)	11	(40,7)	4	(50,0)	25	(39,7)
Graft-versus-Host-Erkrankung des	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)									
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Gastrointestinaltrakt										
Kutane Graft-versus-Host-Reaktion	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Haemophagozytische Lymphohistiozytose	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Ueberempfindlichkeit	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypogammaglobulinaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transplantatabstossung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>21</b>	<b>(75,0)</b>	<b>21</b>	<b>(77,8)</b>	<b>5</b>	<b>(62,5)</b>	<b>5</b>	<b>(62,5)</b>	<b>47</b>	<b>(74,6)</b>
Adenovirus-Infektion	2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(6,3)
Amoebenruhr	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pilzinfektion des Anus	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Anorektale Zellulitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
BK Virus-Infektion	3	(10,7)	3	(10,7)	1	(3,7)	0	(0,0)	4	(6,3)
Bakteriaemie	3	(10,7)	3	(10,7)	2	(7,4)	1	(12,5)	6	(9,5)
Bakterielle Infektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakterielle Sepsis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Translokation von Bakterien	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bronchiolitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bronchitis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakterielle Bronchitis	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bronchopulmonale Aspergillose	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Campylobacter-Gastroenteritis	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Candida-Infektion	2	(7,1)	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Infektion an der Katheterstelle	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zellulitis	1	(3,6)	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Clostridium difficile-Kolitis	1	(3,6)	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Zystitis	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virale Zystitis	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Zytomegalievirus-Infektion	2	(7,1)	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	2	(7,1)	2	(7,1)	0	(0,0)	1	(12,5)	3	(4,8)
Viraemie durch Zytomegalie-Virus	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakteriaemie im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1	(3,6)	1	(3,6)	3	(11,1)	2	(25,0)	6	(9,5)
Medizinproduktbedingte Sepsis	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Enterokokken-Bakteriaemie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Infektiöse Enterokolitis	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Enterovirusinfektion	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Epstein-Barr-Virusinfektion	1	(3,6)	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Epstein-Barr Virusinfektion reaktiviert	2	(7,1)	2	(7,1)	0	(0,0)	2	(25,0)	4	(6,3)
Bakteriaemie durch Escherichia	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Escherichia-Infektion	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Febrile Infektion	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Follikulitis	1	(3,6)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pilzinfektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis durch Escherichia coli	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis durch Clostridien	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis durch Norovirus	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gingivitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hepatosplenocandidose	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Herpes simplex	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humanes Herpesvirus 6-Infektion	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Grippe	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Klebsiella-Bakteriaemie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Infektion mit Metapneumovirus	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Myringitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Nasopharyngitis	1	(3,6)	2	(7,4)	1	(12,5)	4	(6,3)
Oraler Herpes	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Otitis media	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Parainfluenzavirus-Infektion	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Paronychie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pharyngitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pneumonie	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Polyomavirus-Viraemie	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Sepsis durch Pseudomonas	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pseudomonas-Infektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virusinfektion der Atemwege	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Rhinitis	2	(7,1)	2	(7,4)	1	(12,5)	5	(7,9)
Rhinovirusinfektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Sepsis	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Septischer Schock	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hautinfektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Staphylokokken-Bakteriaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Streptokokken-Bakteriaemie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Streptokokken-Infektion	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Tinea-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zahnabszess	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Harnwegsinfekt	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Viraemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virurie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Wundabszess	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>7</b>	<b>(25,0)</b>	<b>8</b>	<b>(29,6)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>16</b>	<b>(25,4)</b>
Unabsichtliche Ueberdosierung	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Allergische Transfusionsreaktion	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Anaphylaktische Transfusionsreaktion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Tierbiss	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kontusion	0	(0,0)	1	(3,7)	1	(12,5)	2	(3,2)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)		
Engraftment-Versagen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Sturz	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humerusfraktur	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Mundverletzung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Fieber nach dem Eingriff	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Schmerzen während eines Eingriffes	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hautabschuerfung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Weichteilverletzung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transfusionsreaktion	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Transplantatversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Untersuchungen</b>	<b>13</b>	<b>(46,4)</b>	<b>13</b>	<b>(48,1)</b>	<b>2</b>	<b>(25,0)</b>	<b>28</b>	<b>(44,4)</b>
Alaninaminotransferase erhöht	5	(17,9)	4	(14,8)	1	(12,5)	10	(15,9)
Aspartataminotransferase erhöht	4	(14,3)	1	(3,7)	1	(12,5)	6	(9,5)
Aspergillus-Test positiv	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
BK-Polyomavirus-Test positiv	2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	4	(6,3)
Alkalische Phosphatase im Blut erniedrigt	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Bilirubin im Blut erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kreatinin im Blut erhöht	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Glukose im Blut erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Immunglobulin G im Blut erniedrigt	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Blutdruck erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Blutdruck systolisch erhöht	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Harnsäure im Blut erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
C-reaktives Protein erhöht	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zytomegalie-Virustest positiv	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Arzneimittelkonzentration unterhalb des therapeutischen Bereiches	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Arzneimittelkonzentration erniedrigt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Arzneimittelkonzentration erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Epstein-Barr-Virus-Test positiv	0	(0,0)	1	(3,7)	1	(12,5)	2	(3,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Haemoglobin erniedrigt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Herpes-simplex-Test positiv	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Immunsuppressivumspiegel erhöht	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
International normalised ratio erhöht	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
erhöhter Leberfunktionstest	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Thrombozytenzahl vermindert	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Prothrombinzeit verlaengert	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Staphylokokken-Test positiv	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gewicht erniedrigt	2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	4	(6,3)
Gewicht erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>13</b>	<b>(46,4)</b>	<b>14</b>	<b>(51,9)</b>	<b>4</b>	<b>(50,0)</b>	<b>31</b>	<b>(49,2)</b>
Appetit vermindert	3	(10,7)	8	(29,6)	0	(0,0)	11	(17,5)
Fluessigkeitsaufnahme erniedrigt	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Nahrungsverweigerung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypercholesterinaemie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Hyperglykaemie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hyperkaliaemie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hyperphosphataemie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypertriglyzeridaemie	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Hypervolaemie	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Hypalbuminaemie	3	(10,7)	5	(18,5)	0	(0,0)	8	(12,7)
Hypokalzaemie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hypokaliämie	5	(17,9)	4	(14,8)	1	(12,5)	10	(15,9)
Hypomagnesiaemie	4	(14,3)	3	(11,1)	1	(12,5)	8	(12,7)
Hyponatriaemie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hypophosphataemie	2	(7,1)	2	(7,4)	0	(0,0)	4	(6,3)
Hypoproteinaemie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Hypourikaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Mangelernaehrung	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Diabetes mellitus Neugeborenes	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Natriumretention	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>7</b>	<b>(25,0)</b>	<b>3</b>	<b>(11,1)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>10</b>	<b>(15,9)</b>
Arthralgie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Rueckenschmerzen	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Leistenschmerzen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gelenksinstabilitaet	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Muskelschwäche	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Myalgie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Schmerz in einer Extremitaet	4	(14,3)	1	(3,7)	0	(0,0)	5	(7,9)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>6</b>	<b>(9,5)</b>
Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Papillom der Haut	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>13</b>	<b>(46,4)</b>	<b>5</b>	<b>(18,5)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>19</b>	<b>(30,2)</b>
Burning-Feet-Syndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Brennen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Schwindel	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Dystonie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Kopfschmerzen	6	(21,4)	3	(11,1)	0	(0,0)	9	(14,3)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Intentionstremor	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lethargie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Leukenzephalopathie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Neurotoxizität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Partielle Anfälle	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Polyneuropathie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Praesynkope	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Syndrom der ruhelosen Beine	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Krampfanfall	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Tremor	4	(14,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(6,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>5</b>	<b>(7,9)</b>
Anpassungsstörung mit gemischter ängstlicher Gemüthsstimmung und depressiver Verstimmung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Angst	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Kommunikationsstörung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Delirium	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Essstörung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Endogene Depression	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>14</b>	<b>(50,0)</b>	<b>8</b>	<b>(29,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>22</b>	<b>(34,9)</b>
Akute Nierenverletzung	3	(10,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(4,8)
Azotaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Blasenschmerzen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zystitis haemorrhagisch	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Dysurie	6	(21,4)	3	(11,1)	0	(0,0)	9	(14,3)
Haematurie	4	(14,3)	2	(7,4)	0	(0,0)	6	(9,5)
Hyperkalzurie	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Nephropathie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pollakisurie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Proteinurie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Nierenversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Nierenfunktionsstörung	3	(10,7)	3	(11,1)	0	(0,0)	6	(9,5)
Renales Salzverlustsyndrom	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Erkrankung der Harnroehre	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Harnroehrenscherz	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>3</b>	<b>(11,1)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>6</b>	<b>(9,5)</b>
Balanoposthitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Starke Menstruationsblutung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Menstruelle Erkrankung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Brustwarzenscherz	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Genitaler Pruritus	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Vaginaler Ausfluss	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Vulvovaginale Entzündung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>b</sup>		12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>14</b>	<b>(50,0)</b>	<b>10</b>	<b>(37,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>24</b>	<b>(38,1)</b>
Akutes Atemnotsyndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Husten	4	(14,3)	6	(22,2)	0	(0,0)	10	(15,9)
Dyspnoe	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Nasenbluten	2	(7,1)	3	(11,1)	0	(0,0)	5	(7,9)
Hypoxie	3	(10,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(4,8)
Schmerzen im Oropharynx	5	(17,9)	4	(14,8)	0	(0,0)	9	(14,3)
Rachenentzündung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pneumonitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pulmonale Raumforderung	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Lungenoedem	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Atemstoerung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Allergische Rhinitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Rhinorrhoe	3	(10,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(4,8)
Tachypnoe	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Giemen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>13</b>	<b>(46,4)</b>	<b>18</b>	<b>(66,7)</b>	<b>2</b>	<b>(25,0)</b>	<b>33</b>	<b>(52,4)</b>
Akne	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Alopezie	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Blase	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Dekubitalgeschwuer	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Dermatitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Dermatitis allergisch	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Dermatitis atopisch	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Kontaktdermatitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Windeldermatitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Trockene Haut	1	(3,6)	2	(7,4)	1	(12,5)	4	(6,3)
Ekzem	0	(0,0)	1	(3,7)	1	(12,5)	2	(3,2)
Erythem	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Hyperhidrosis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypertrichose	0	(0,0)	2	(7,4)	0	(0,0)	2	(3,2)
Einwachsender Nagel	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Macula	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Fingernagelpigmentation	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Naechtliche Schweissausbrueche	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Palmarerythem	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Petechien	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Juckreiz	6	(21,4)	4	(14,8)	0	(0,0)	10	(15,9)
Purpura	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Ausschlag	4	(14,3)	4	(14,8)	0	(0,0)	8	(12,7)
Erythematoeser Hautausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Makuloeser Ausschlag	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Ausschlag makulo-papuloes	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Ausschlag papuloes	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hautfissuren	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)			
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>b</sup></b>				
Hautreizung	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Hautulkus	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Nesselsucht	1 (3,6)	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (3,2)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>11 (39,3)</b>	<b>11 (40,7)</b>	<b>2 (25,0)</b>	<b>24 (38,1)</b>
Blutige Absonderung	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Spülung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (1,6)
Hitzewallung	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Hypertonie	8 (28,6)	9 (33,3)	0 (0,0)	17 (27,0)
Hypotonie	3 (10,7)	2 (7,4)	0 (0,0)	5 (7,9)
Phlebitis	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Venenverschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (12,5)	2 (3,2)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist  
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-030 tritt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei den pädiatrischen Patient:innen der PT Erbrechen (58,7 %) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (93,7 %) (Tabelle 4-50) am häufigsten auf. In der Studie MK-8228-001 tritt der PT Erbrechen bei 19,84 % und die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei 71,85 % der Erwachsenen am häufigsten auf.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)			
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)	2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)	< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)	Total (N <sup>c</sup> = 63)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>				
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	13 (46,4)	18 (66,7)	7 (87,5)	38 (60,3)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>1 (3,6)</b>	<b>2 (7,4)</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>4 (6,3)</b>
Autoimmunhaemolytische Anaemie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (1,6)
Febrile Neutropenie	1 (3,6)	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (3,2)
Thrombotische Mikroangiopathie	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1 (3,6)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (1,6)</b>
Vorhofflimmern	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (12,5)</b>	<b>1 (1,6)</b>
Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (1,6)
<b>Erkrankungen des</b>	<b>1 (3,6)</b>	<b>2 (7,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>3 (4,8)</b>

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
<b>Gastrointestinaltrakts</b>								
Rektalblutung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Stomatitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Erbrechen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4</b>	<b>(14,3)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>6</b>	<b>(9,5)</b>
Multiorganversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Fieber	3	(10,7)	2	(7,4)	0	(0,0)	5	(7,9)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2</b>	<b>(7,1)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>5</b>	<b>(7,9)</b>
Akute Graft-versus-Host-Erkrankung	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Graft-versus-Host-Syndrom	1	(3,6)	1	(3,7)	1	(12,5)	3	(4,8)
Haemophagozytische Lymphohistiozytose	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transplantatabstossung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>7</b>	<b>(25,0)</b>	<b>10</b>	<b>(37,0)</b>	<b>3</b>	<b>(37,5)</b>	<b>20</b>	<b>(31,7)</b>
BK Virus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakteriaemie	0	(0,0)	1	(3,7)	1	(12,5)	2	(3,2)
Bronchitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakterielle Bronchitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Campylobacter-Gastroenteritis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Candida-Infektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virale Zystitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zytomegalievirus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Medizinproduktbedingte Sepsis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Epstein-Barr Virusinfektion reaktiviert	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(25,0)	2	(3,2)
Febrile Infektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis durch Clostridien	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hepatosplenocandidose	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humanes Herpesvirus 6-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Klebsiella-Bakteriaemie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Sepsis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Septischer Schock	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Staphylokokken-Bakteriaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Harnwegsinfekt	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>2</b>	<b>(7,1)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Engraftment-Versagen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humerusfraktur	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transfusionsreaktion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transplantatversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
Alaninaminotransferase erhöht	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bilirubin im Blut erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Epstein-Barr-Virus-Test positiv	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Hypokaliämie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Neurotoxizität	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Polyneuropathie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Hypoxie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pneumonitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Atemstoerung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Venenverschlusskrankheit	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist  
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-030 traten für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei den pädiatrischen Patient:innen die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (31,7 %) auf (Tabelle 4-51). In der Studie MK-8228-001 tritt die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 20,64 % der Erwachsenen am häufigsten auf.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <sup>b</sup>								
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	16	(57,1)	16	(59,3)	4	(50,0)	36	(57,1)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>4</b>	<b>(14,3)</b>	<b>5</b>	<b>(18,5)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>10</b>	<b>(15,9)</b>
Anämie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Autoimmunhaemolytische Anaemie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Disseminierte intravaskulaere Gerinnung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Febrile Neutropenie	1	(3,6)	2	(7,4)	0	(0,0)	3	(4,8)
Neutropenie	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
Thrombozytopenie	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Thrombotische Mikroangiopathie	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Vorhofflimmern	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>4</b>	<b>(14,3)</b>	<b>4</b>	<b>(14,8)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>8</b>	<b>(12,7)</b>
Abdominalschmerz	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Übelkeit	2	(7,1)	1	(3,7)	0	(0,0)	3	(4,8)
Neutropene Kolitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Rektalblutung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Stomatitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Erbrechen	1	(3,6)	3	(11,1)	0	(0,0)	4	(6,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Erschöpfung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Multiorganversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Fieber	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Cholestase	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Graft-versus-Host-Syndrom	0	(0,0)	2	(7,4)	1	(12,5)	3	(4,8)
Transplantatabstossung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>8</b>	<b>(28,6)</b>	<b>7</b>	<b>(25,9)</b>	<b>2</b>	<b>(25,0)</b>	<b>17</b>	<b>(27,0)</b>
Adenovirus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
BK Virus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Bakteriaemie	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)
Candida-Infektion	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Virale Zystitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Zytomegalievirus-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Infektion im Zusammenhang mit einem	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
Medizinprodukt								
Medizinproduktbedingte Sepsis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Gastroenteritis durch Norovirus	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hepatosplenocandidose	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humanes Herpesvirus 6-Infektion	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Klebsiella-Bakteriaemie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Sepsis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Septischer Schock	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Staphylokokken-Bakteriaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Harnwegsinfekt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Wundabszess	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Engraftment-Versagen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Humerusfraktur	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Transplantatversagen	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2</b>	<b>(7,1)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Alaninaminotransferase erhöht	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Bilirubin im Blut erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>2</b>	<b>(7,1)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Appetit vermindert	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypervolaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypokaliämie	2	(7,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(3,2)
Mangelernährung	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Schmerz in einer Extremität	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(12,5)	2	(3,2)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Angst	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>2</b>	<b>(7,4)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>3</b>	<b>(4,8)</b>
Zystitis haemorrhagisch	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Nierenfunktionsstörung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
Renales Salzverlustsyndrom	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Starke Menstruationsblutung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>4</b>	<b>(14,3)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Akutes Atemnotsyndrom	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Hypoxie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Pneumonitis	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Atemstoerung	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Windeldermatitis	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
Trockene Haut	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Ausschlag makulo-papuloes	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>2</b>	<b>(3,2)</b>
Venenverschlusskrankheit	0	(0,0)	1	(3,7)	1	(12,5)	2	(3,2)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist  
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-030 traten für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) bei den pädiatrischen Patient:innen die meisten schweren unerwünschten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (27,0%) auf (Tabelle 4-52). In der Studie MK-8228-001 tritt die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 18,23 % der Erwachsenen am häufigsten auf.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	5	(17,9)	2	(7,4)	1	(12,5)	8	(12,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Vorhofflimmern	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>

Studie: MK-8228-030 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)							
	12 - < 18 Jahre (N <sup>c</sup> = 28)		2 - < 12 Jahre (N <sup>c</sup> = 27)		< 2 Jahre (N <sup>c</sup> = 8)		Total (N <sup>c</sup> = 63)	
<b>Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)<sup>b</sup></b>								
Engraftment-Versagen	0	(0,0)	1	(3,7)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Untersuchungen</b>	<b>3</b>	<b>(10,7)</b>	<b>1</b>	<b>(3,7)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>4</b>	<b>(6,3)</b>
Alaninaminotransferase erhöht	1	(3,6)	1	(3,7)	0	(0,0)	2	(3,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Arzneimittelkonzentration unterhalb des therapeutischen Bereiches	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Haemoglobin erniedrigt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
Thrombozytenzahl vermindert	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>1</b>	<b>(3,6)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukaemie	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(1,6)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>0</b>	<b>(0,0)</b>	<b>1</b>	<b>(12,5)</b>	<b>1</b>	<b>(1,6)</b>
Venenverschlusskrankheit	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(12,5)	1	(1,6)

a: Database Cutoff Date: 12. September 2023  
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist  
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie MK-8228-030 brachen 12,7 % der pädiatrischen Patient:innen die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab (Tabelle 4-53). In der Studie MK-8228-001 brachen 19,6 % der erwachsenen Patient:innen die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab.

#### 4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Es werden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen gezeigt, da dies für die einzige in diesem Abschnitt präsentierte Studie MK-8228-030 sowohl inhaltlich als auch methodisch nicht als sinnvoll erachtet wird.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

**MK-8228-030*****Publikationen***

- Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients (16)

***Studienberichte***

A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 24 (19)

A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 48 (20)

***Studienregistereinträge****ClinicalTrials.gov*

NCT03940586 - Letermovir Treatment in Pediatric Participants Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) (MK-8228-030) (17)

*EU-Clinical Trials Register*

2018-001326-25 - A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (18)

**4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens****4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir wird auf Grundlage eines Evidenztransfers basierend auf den Ergebnissen der Studie MK-8228-001 bei erwachsenen Patient:innen und den Ergebnissen der pädiatrischen, zulassungsrelevanten, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie MK-8228-030 vorgenommen.

Im Rahmen der pädiatrischen Studie MK-8228-030 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT untersucht. Neben der klinisch bedeutsamen CMV-Infektion als ein Endpunkt der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „Beobachtendes Abwarten“, d. h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des/der Patient:in im Rahmen einer klinischen Studie operationalisiert durch Placebogabe für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A). Die zVT Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo wurde in der Studie MK-8228-001 bei erwachsenen Patient:innen adäquat umgesetzt (21, 22). MSD erbringt für das vorliegende Anwendungsgebiet pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT anhand eines Evidenztransfers von erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Mit der Studie MK-8228-030 liegt die bestverfügbare Evidenz für das hier betrachtete Anwendungsgebiet vor. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant und geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten MK-8228-001 von erwachsenen Patient:innen auf die pädiatrische Population zu übertragen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Somit ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir für alle Endpunkte, für die Ergebnisse in beiden Studien vorliegen, möglich.

Insgesamt erlaubt die Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030 insbesondere im Hinblick auf den Evidenztransfer aus der Erwachsenenstudie MK-8228-001 eine bestmögliche Aussagekraft über den Zusatznutzen von Letermovir und die Aussagesicherheit der Ergebnisse. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Anhaltspunkt** für den Zusatznutzen von Letermovir ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT im Rahmen eines Evidenztransfers in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.1 ausgeführt, ist mittels der bestverfügbaren Evidenz in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Letermovir keine Darstellung eines (naiven) Vergleichs möglich. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis eines Evidenztransfers von erwachsenen Patient:innen auf die pädiatrische Population.

Bei der zulassungsrelevanten, pädiatrischen Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, Phase-IIb-Dosisfindungsstudie. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patient:innen unterliegen das Studiendesign und die Patientenzahl, insbesondere auch aufgrund der Schwere der Erkrankung, einigen Limitationen. Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“. Daher ist das Ziel bei neuen bzw. erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Entsprechend wird für die vorliegende Nutzenbewertung neben der pädiatrischen Studie MK-8228-030 die Placebo-kontrollierte Erwachsenenstudie MK-8228-001 herangezogen.

Diese Studie ist als RCT eine Studie hochgradiger Evidenz. Insgesamt wird damit für pädiatrische Patient:innen nach einer allo-HSCT die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt.

Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und pädiatrische Patient:innen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Alle drei Kriterien werden im Folgenden für den Evidenztransfer von erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen ausführlich geprüft.

### ***1. Wirkmechanismus des Arzneimittels***

In der Studie MK-8228-030 wird neben der Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen untersucht. Basierend auf der Studie MK-8228-030 wurde zur Zulassung bei der EMA ein umfassendes pharmakokinetisches Modell eingereicht. Insgesamt kann gezeigt werden, dass bei pädiatrischen Patient:innen eine dem Körpergewicht angepasste Dosis, zu einer effektiven Prophylaxe mit Letermovir zur Vermeidung einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach einer allo-HSCT beiträgt. Es gibt keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist (siehe Modul 2).

### ***2. Erkrankungsbild***

Einer allo-HSCT liegen unabhängig vom Alter der Patient:innen grundsätzlich dieselben Erkrankungsbilder zugrunde. In dem Zusammenhang ist eine CMV-Reaktivierung bei diesen immunsupprimierten Patient:innen eine der Hauptkomplikationen. Dabei ist die zugrunde liegende Ursache der CMV-Erkrankung, die Reaktivierung der CMV-Infektion, in beiden Populationen identisch (siehe Modul 3 A; Abschnitt 3.2). Eine CMV-Erkrankung äußert sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrische Patient:innen in einem sehr ähnlichen Krankheitsbild. Dabei ist eine CMV-Reaktivierung, als Folge einer iatrogenen Immunsuppression, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ein Risikofaktor, der die Gesamtmortalität erhöht. Darüber hinaus kann die Manifestation der CMV-Erkrankung in einem oder in mehreren Organen durch die CMV-Endorganerkrankung sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patient:innen zu einem sehr ernsten bis tödlichen Verlauf führen. Insgesamt ist das Erkrankungsbild bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen somit vergleichbar (siehe Modul 3 A).

### ***3. Wirksamkeit und Sicherheit***

Im Folgenden ist beschrieben, wie das klinische Ausmaß von Letermovir von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen übertragbar ist.

## *Mortalität*

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 48 nach Transplantation, dass 90,5 % der pädiatrischen Patient:innen am Leben sind. Im Vergleich zur Gesamtmortalität der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 48 Wochen nach Transplantation noch 81,2 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 76,5 % im Placebo-Arm am Leben waren. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Gesamtmortalität vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

## *Morbidität*

### *Klinisch bedeutsame CMV-Infektion*

Zu Woche 24 nach Transplantation wurde bei insgesamt 6 pädiatrischen Patient:innen (10,7 %) eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort 24 Wochen nach Transplantation ein Anteil von 17,5 % von erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 41,8 % im Placebo-Arm eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen. In beiden Populationen ist unter der Prophylaxe mit Letermovir das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion bei unter 20 %. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation vergleichbar. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

## *Nebenwirkungen*

In der Studie MK-8228-030 zeigt sich, dass bei 60,3 % der pädiatrischen Patient:innen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 57,1 % der pädiatrischen Patient:innen ein schweres unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Im Vergleich zu der Erwachsenenpopulation aus der Studie MK-8228-001 ist zu sehen, dass dort bei 44,5 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 47,9 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 42,9 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und 44,3 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm ein schweres unerwünschtes Ereignis auftrat. In der Studie MK-8228-030 zeigt sich bei insgesamt 8 pädiatrischen Patient:innen (12,7 %) ein Auftreten eines Therapieabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse. In der Studie MK-8228-001 tritt ein Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse bei 19,6 % der erwachsenen Patient:innen im Behandlungsarm und bei 51,6 % der erwachsenen Patient:innen im Placebo-Arm auf. Die Ergebnisse der beiden Studien (MK-8228-030 und MK-8228-001) sind im Hinblick auf die Nebenwirkungen vergleichbar. Das bei pädiatrischen Patient:innen in der Studie MK-8228-030 beobachtete Sicherheitsprofil von Letermovir stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Letermovir überein und es wurden

keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Somit ist die Voraussetzung für eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen gegeben.

Damit sind alle drei Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf pädiatrische Patient:innen erfüllt. Die Voraussetzungen für eine Übertragung des Zusatznutzens von Letermovir bei erwachsenen Patient:innen auf pädiatrische Patient:innen sind somit gegeben. In der Gesamtschau ergibt sich folglich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Infektion nach einer allo-HSCT.

### ***Gesamtfazit***

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 zeigen für die pädiatrische Population vergleichbare Effekte in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir. Diese sind zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Placebo-kontrollierten Studie MK-8228-001 gleichgerichtet. Außerdem ist der Wirkmechanismus bei Kindern und Jugendlichen, sowie Erwachsenen identisch und das Erkrankungsbild vergleichbar. Der Zusatznutzen von Letermovir wird bei pädiatrischen Patient:innen mit der Evidenz der Zulassungsstudie MK-8228-030, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie MK-8228-001 begründet. Des Weiteren zeigen RWE-Daten von europäischen Studienzentren, dass Letermovir auch bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT das Risiko einer CMV-Reaktivierung deutlich reduziert und somit eine effektive Prophylaxe ohne myelotoxische und/oder nephrotoxische Nebenwirkungen darstellt. Insgesamt kann Letermovir damit einen lang bestehenden hohen, ungedeckten Bedarf an einer antiviralen Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit decken. Damit erweist sich Letermovir im vorliegenden Anwendungsgebiet als die erste und nach wie vor einzige Option zur CMV-Prophylaxe für pädiatrische CMV-seropositive Patient:innen nach allo-HSCT. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patient:innen nach einer allo-HSCT und dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, ergibt sich in der Gesamtschau gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 VerfO des G-BA ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen zur Prophylaxe einer CMV-Infektion nach einer allo-HSCT.

### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
allo-HSCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CMV: Cytomegalievirus; R: Empfänger:in	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Entsprechend den Vorgaben in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurde sowohl in Studienregistern als auch in bibliografischen Datenbanken systematisch nach RCT gesucht, die zur Bewertung von Letermovir herangezogen werden können. Die Suche ergab keine Treffer, sodass nach weiteren pädiatrischen Studien ohne Einschränkung des Studientyps recherchiert wurde. Das Ziel war es, die bestverfügbare Evidenz im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Letermovir zu finden und die Bewertung des Zusatznutzens darzustellen.

Die pädiatrische MK-8228-030 ist die einzige Studie, die gemäß den Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Letermovir zur Behandlung bei pädiatrische Patient:innen bis 18 Jahren nach einer allo-HSCT einzuschließen ist. Dem kommt eine besondere Bedeutung zu, da pädiatrische Patient:innen mit dieser Erkrankung bisher off-label mit Letermovir behandelt wurden.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April 2025.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-001: Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024. In Kraft getreten am 03. Januar. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO\\_2024-09-19\\_iK\\_2025-01-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf). [Zugriff am: 26.02.2025]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09. 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 26.02.2025]
7. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics - EMA/189724/2018. 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection->

- [paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](#)  
[Zugriff am: 26.02.2025]
8. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Stand: 27.12. 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>. [Zugriff am: 26.02.2025]
  9. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 11.03.2025]
  10. MSD Sharp & Dohme GmbH. Orientierende Recherche zur zVT für Letermovir. 2025.
  11. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
  12. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
  13. Nishihori T, Shaheen M, El-Asmar J, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Therapeutic strategies for cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Immunotherapy.* 2015;7(10):1059-71.
  14. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-27.
  15. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
  16. Groll AH, Schulte JH, Antmen AB, Fraser CJ, Teal VL, Haber B, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(3):203-8.
  17. ClinicalTrials.gov. NCT03940586 - Letermovir Treatment in Pediatric Participants Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) (MK-8228-030). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03940586>. [Zugriff am: 26.02.2025]
  18. EU-Clinical Trials Register. 2018-001326-25 - A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001326-25/DE>. [Zugriff am: 26.02.2025]
  19. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or

- disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 24. 2023.
20. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 48. 2023.
  21. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Letermovir (PREVYMIS®). Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Stand: 12.12. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7306/2023\\_12\\_12\\_Modul4A\\_Letermovir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7306/2023_12_12_Modul4A_Letermovir.pdf). [Zugriff am: 11.03.2025]
  22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Letermovir (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation) vom 6. Juni 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Letermovir\\_D-1003\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.03.2025]

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase [emczd]	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2025 February 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	88680
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	117334
3	1 or 2	117341
4	Letermovir.mp.	1243
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	71
6	4 or 5	1248
7	(random* or double-blind*).tw.	2234407
8	placebo*.mp.	561452
9	7 or 8	2476752
10	3 and 6 and 9	127

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 14, 2025 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 14, 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	39917
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	65414
3	1 or 2	65414
4	Letermovir.mp.	471
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	22

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	4 or 5	477
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1850794
8	Placebo*.mp.	278910
9	7 or 8	1923642
10	3 and 6 and 9	40

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2024 [cctz];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	December 2024;	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	1123
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	3415
3	1 or 2	3415
4	Letermovir.mp.	73
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	16
6	4 or 5	75
7	3 and 6	74

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase [emczd]	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2025 February 14	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	88680
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	117334
3	1 or 2	117341
4	Letermovir.mp.	1243
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	71
6	4 or 5	1248
7	3 and 6	1084

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to February 14, 2025 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 14, 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	39917
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	65414
3	1 or 2	65414
4	Letermovir.mp.	471
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	22
6	4 or 5	477
7	3 and 6	447

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 12, 2025 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Zeitsegment</b>	December 2024; 2005 to February 12, 2025; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	1175
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	3656
3	1 or 2	3656
4	Letermovir.mp.	76
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	16
6	4 or 5	78
7	3 and 6	77

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027
	Other terms	
<b>Treffer</b>	44	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025
<b>Suchstrategie</b>	Letemovir OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027
<b>Treffer</b>	7

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Letemovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027
	Other terms	
<b>Treffer</b>	44	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.02.2025
<b>Suchstrategie</b>	Letemovir OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027
<b>Treffer</b>	7

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kölling K, Stobernack HP, Lischka P, Zimmermann H, Rübsamen-Schaeff H, Champlin RE, Ehninger G, AIC246 Study Team, (et al.), 2014, Letemovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation, New England journal of medicine. , 370(19):1781-1789	A1 andere Population
2.	DANIELS KORI, CLEMMONS AMBER, (et al.), 2019, Letemovir for Cytomegalovirus Prevention in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation, Journal of the advanced practitioner in oncology. , 10(7):730-735	A7 anderer Publikationstyp
3.	Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, Wan H, Teal V, Badshah C, Dadwal S, (et al.), 2021, Impact of Letemovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial, PharmacoEconomics - Open. 5(3) (pp 469-473), , 5(3)	A1 andere Population
4.	Ljungman P, Schmitt M, Marty F.M, Maertens J, Chemaly R.F, Kartsonis N.A, Butterton J.R, Wan H, Teal V.L, Sarratt K, Murata Y, Leavitt R.Y, Badshah C, (et al.), 2020, A mortality analysis of letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation, Clinical Infectious Diseases. 70(8) (pp 1525-1533), , 70(8)	A1 andere Population
5.	Marty F.M, Ljungman P.T, Chemaly R.F, Wan H, Teal V.L, Butterton J.R, Yeh W.W, Leavitt R.Y, Badshah C.S, (et al.), 2020, Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation, American Journal of Transplantation. 20(6) (pp 1703-1711), , 20(6)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6.	Prohn M, Cho C.R, Viberg A, Dykstra K, Davis C, Sabato P, Stone J, Badshah C, Murata Y, Leavitt R, Fancourt C, Macha S, (et al.), 2022, Exposure-Response Analyses of Letermovir Following Oral and Intravenous Administration in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients, <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 111(2) (pp 485-495), , 111(2)	A1 andere Population

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Abidi M.Z, Molina K.C, Garth K, Gutman J.A, Weinberg A, (et al.), 2023, Cytomegalovirus Immune reconstitution in cord blood transplant recipients on letermovir prophylaxis, <i>Transplant Infectious Disease</i> . 25(5) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
2.	Bansal R, Gordillo C.A, Abramova R, Assal A, Mapara M.Y, Pereira M.R, Reshef R, (et al.), 2021, Extended letermovir administration, beyond day 100, is effective for CMV prophylaxis in patients with graft versus host disease, <i>Transplant Infectious Disease</i> . 23(2) (no pagination), , (no pagination)	A2 andere Intervention
3.	Bashey S.Z, Solomon S.R, Zhang X, Morris L.E, Kent Holland H, Bachier L, Solh M.M, (et al.), 2024, Letermovir prophylaxis lowers the incidence of Non-CMV infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation, <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 59(4) (pp 564-565), , 59(4)	A1 andere Population
4.	Cesar T, Le M.P, Klifa R, Castelle M, Fournier B, Levy R, Chbihi M, Courteille V, Moshous D, Blanche S, Alligon M, Leruez-Ville M, Peytavin G, Frange P, Neven B, (et al.), 2024, Letermovir for CMV Prophylaxis in Very High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients for Inborn Errors of Immunity, <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 44(1) (no pagination), , (no pagination)	A4 andere Endpunkte

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
5.	Chavaz L, Royston L, Masouridi-Levrat S, Mamez A.-C, Giannotti F, Morin S, Van Delden C, Chalandon Y, Neofytos D, (et al.), 2023, CMV Infection After Letemovir Primary Prophylaxis Discontinuation in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients, Open Forum Infectious Diseases. 10(4) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
6.	Chen K, Arbona-Haddad E, Cheng M.P, McDonnell A.M, Goptu M, Orejas J.L, Timblin K, Silverman E, Al-Hamed R, Soiffer R.J, Hammond S.P, Marty F.M, (et al.), 2021, Cytomegalovirus events in high-risk allogeneic hematopoietic-cell transplantation patients who received letemovir prophylaxis, Transplant Infectious Disease. 23(4) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
7.	Chen T.T, David A.P, Barthelmess E.K, MacBrayne C.E, (et al.), 2023, Letemovir for Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation, Pediatric Blood and Cancer. 70(11) (no pagination), , (no pagination)	A4 andere Endpunkte
8.	Chen X, Zhou M, Zhang Y, Chen C, Zhou R, Li Y, Yang F, Xu S, Wang C, Zhou W, Deng T, Pan S, Mo W, Wang S, (et al.), 2024, Letemovir Effectively Prevents Cytomegalovirus Infection in Patients with Aplastic Anemia After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Real-World Retrospective Cohort Study, Infectious Diseases and Therapy. 13(2) (pp 345-359), , 13(2)	A4 andere Endpunkte
9.	Cheng C.-N, Li S.-S, Yeh Y.-H, Shen C.-F, Chen J.-S, (et al.), 2022, Letemovir prophylaxis for cytomegalovirus reactivation in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation: A single-institute experience in Taiwan, Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 55(2) (pp 323-327), , 55(2)	A5 anderer Studientyp
10.	Daukshus N.P, Cirincione A, Siver M, Mathew S, Kunvarjee B, Chan A, Boelens J.J, Seo S.K, Papanicolaou G.A, Kernan N.A, (et al.), 2022, Letemovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation, Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 11(7) (pp 337-340), , 11(7)	A5 anderer Studientyp
11.	Derigs P, Radujkovic A, Schubert M.-L, Schnitzler P, Schoning T, Muller-Tidow C, Hegenbart U, Schonland S.O, Luft T, Dreger P, Schmitt M, (et al.), 2021, Letemovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data, Annals of Hematology. 100(8) (pp 2087-2093), , 100(8)	A1 andere Population
12.	Esteve M, Albert E, Gimenez E, Colomer E, Hernandez-Boluda J.C, Hernani R, Pinana J.L, Solano C, Navarro D, (et al.), 2024, Assessment of Cytomegalovirus DNA doubling time and virus-specific T-cell responses in the management of CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients undergoing Letemovir prophylaxis, Bone Marrow Transplantation. 59(10) (pp 1480-1482), , 59(10)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
13.	Febres-Aldana A, Khawaja F, Morado-Aramburo O, Shigle T.L, Rondon G, Sassine J, Spallone A, Srinivasan K, Ramdial J, Alousi A, Champlin R, Chen G, Daher M, Rezvani K, Ariza-Heredia E.J, Shpall E.J, Chemaly R.F, (et al.), 2024, Mortality in recipients of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of cytomegalovirus primary prophylaxis: a single-centre retrospective experience, <i>Clinical Microbiology and Infection</i> . 30(6) (pp 803-809), , 30(6)	A4 andere Endpunkte
14.	Fukuda M, Hattori J, Ohkubo R, Watanabe A, Maekawa S, (et al.), 2024, Real-World Safety and Effectiveness of Letermovir in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Final Results of Post-Marketing Surveillance in Japan, <i>Clinical Drug Investigation</i> . 44(7) (pp 527-540), , 44(7)	A5 anderer Studientyp
15.	Gabanti E, Borsani O, Colombo A.A, Zavaglio F, Binaschi L, Caldera D, Sciarra R, Cassinelli G, Alessandrino E.P, Bernasconi P, Ferretti V.V, Lillieri D, Baldanti F, (et al.), 2022, Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Reconstitution and Late-Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients following Letermovir Prophylaxis, <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 28(4) (pp 211.e1-211.e9), , 28(4)	A1 andere Population
16.	Galaverna F, Baccelli F, Zama D, Tridello G, Masetti R, Soncini E, Mura R, Barzaghi F, Colombini A, Prunotto G, D'Amico M.R, Calore E, Biffi A, Perruccio K, Gasperini P, Oltolini C, Quagliarella F, Giacomazzi A, Pagliara D, Locatelli F, Cesaro S, (et al.), 2024, Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP), <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 59(4) (pp 505-512), , 59(4)	A5 anderer Studientyp
17.	Gan G.G, Iyadorai T, Sulaiman N.Y, Hussein N, Ariffin H, (et al.), 2024, Clinical and Economic Impact of CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Perspectives from a Middle-Income Nation, <i>Clinical Transplantation</i> . 38(6) (no pagination), , (no pagination)	A2 andere Intervention
18.	Hiraishi I, Ueno R, Watanabe A, Maekawa S, (et al.), 2021, Safety and Effectiveness of Letermovir in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Interim Report of Post-marketing Surveillance in Japan, <i>Clinical Drug Investigation</i> . 41(12) (pp 1075-1086), , 41(12)	A4 andere Endpunkte
19.	Hosoi H, Murata S, Mushino T, Nishikawa A, Sonoki T, (et al.), 2020, Eosinophilia during letermovir treatment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, <i>Annals of Hematology</i> , 99(10):2453-2454	A1 andere Population
20.	Isberner N, Aghai F, Schirmer D, Bolz M, Kraus S, Grigoleit G.U, Klinker H, (et al.), 2020, Determination of letermovir serum levels can be useful in high-risk clinical settings, <i>Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society</i> . 9(3) (pp 402-403), , 9(3)	A4 andere Endpunkte

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
21.	Jaing T.-H, Wang Y.-L, Chiu C.-C, (et al.), 2024, Antiviral Agents for Preventing Cytomegalovirus Disease in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation, <i>Viruses</i> . 16(8) (no pagination), , (no pagination)	A7 anderer Publikationstyp
22.	Johnsrud J.J, Nguyen I.T, Domingo W, Narasimhan B, Efron B, Brown J.W, (et al.), 2020, Letermovir Prophylaxis Decreases Burden of Cytomegalovirus (CMV) in Patients at High Risk for CMV Disease Following Hematopoietic Cell Transplant, <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 26(10) (pp 1963-1970), , 26(10)	A1 andere Population
23.	Koch K, Osswald L, Miller I, Braitsch K, Gotze K, Bassermann F, Herhaus P, Verbeek M, (et al.), 2022, Letermovir Prophylaxis for CMV Reactivation in Allogeneic Stem Cell Recipients: A Retrospective Single Center Analysis, <i>Anticancer Research</i> . 42(11) (pp 5431-5441), , 42(11)	A1 andere Population
24.	Korholz K.F, Fuller M.A, Hennies M, Holterhus M, Hagedorn S, Ahlmann M, Thorer H, Burkhardt B, Groll A.H, (et al.), 2023, Letermovir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients, <i>Pediatric Drugs</i> . 25(2) (pp 225-232), , 25(2)	A1 andere Population
25.	Kuhn A, Puttkammer J, Madigan T, Dinnes L, Khan S, Ferdjallah A, Kohorst M, (et al.), 2023, Letermovir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis, <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 29(1) (pp 62.e1-62.e4), , 29(1)	A5 anderer Studientyp
26.	L'Huillier A.G, Humar A, Kumar D, (et al.), 2018, Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus, <i>New England Journal of Medicine</i> . 378(10) (pp 963-964), , 378(10)	A7 anderer Publikationstyp
27.	Lemaitre F, Lalanne S, Verdier M.-C, (et al.), 2025, Questioning the Design of Non-Inferiority Trials: The Strange Case for Therapeutic Drug Monitoring Absence in Phase III Trials, <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 117(1) (pp 25-27), , 117(1)	A7 anderer Publikationstyp
28.	Li W.-W, Zhang Y.-M, Shen M.-Z, Mo X.-D, (et al.), 2024, Efficacy and safety of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation, <i>Blood Science</i> . 6(1) (pp E00178), , 6(1) (pp E00178)	A7 anderer Publikationstyp
29.	Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, Lau C, Proli A, Barker J, Shaffer B, Giralto S.A, Jakubowski A.A, Papadopoulos E.B, Papanicolaou G.A, Seo S.K, Perales M.-A, (et al.), 2019, Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience, <i>Transplant Infectious Disease</i> . 21(6) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
30.	Lojko A, Styczynski J, Nasilowska-Adamska B, Manko J, Kalwak K, Mensah-Glanowska P, Dybko J, Majcherek M, Czyz A, Pluta A, Gil L, (et al.), 2022, Real-life experiences of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation: Polish Acute Leukemia Group (PALG) analysis, Acta Haematologica Polonica. 53(5) (pp 350-354), , 53(5)	A1 andere Population
31.	Lorentino F, Xue E, Mastaglio S, Giglio F, Clerici D, Farina F, Piemontese S, Bruno A, Lazzari L, Ruggeri A, Guggiari E, Lunghi F, Assanelli A.A, Markteli S, Marcatti M, Carrabba M.G, Bernardi M, Corti C, Peccatori J, Ciceri F, Greco R, Lupo-Stanghellini M.T, (et al.), 2022, Letermovir reduces chronic GVHD risk in calcineurin inhibitor-free GVHD prophylaxis after hematopoietic cell transplantation, Blood Advances. 6(10) (pp 3053-3057), , 6(10)	A1 andere Population
32.	Malagola M, Pollara C, Polverelli N, Zollner T, Bettoni D, Gandolfi L, Gramegna D, Morello E, Turra A, Corbellini S, Signorini L, Moioli G, Bernardi S, Zanaglio C, Farina M, Testa T.E, Caruso A, Russo D, (et al.), 2020, Advances in CMV Management: A Single Center Real-Life Experience, Frontiers in Cell and Developmental Biology. 8 (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
33.	Malagola M, Radici V, Farina M, Pellizzeri S, Spoldi F, Morello E, Polverelli N, Buttini E.A, Bernardi S, Re F, Leoni A, Signorini L, Caruso A, Russo D, (et al.), 2024, CMV prophylaxis with letermovir significantly improves graft and relapse free survival following allogeneic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplantation. 59(1) (pp 138-140), , 59(1)	A4 andere Endpunkte
34.	Maples K.T, Maloy M, Devlin S, Lin A, DeRespiris L, Griffin M, Lau C, Proli A.J, Papanicolaou G.A, Seo S.K, Barker J.N, Perales M.-A, Giralt S.A, Bhatt V, (et al.), 2020, Lack of a significant pharmacokinetic interaction between letermovir and calcineurin inhibitors in allogeneic HCT recipients, Bone Marrow Transplantation. 55(8) (pp 1687-1689), , 55(8)	A1 andere Population
35.	Marty F.M, Maertens J, Badshah C, (et al.), 2018, Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus, The New England journal of medicine. 378(10) (pp 965), , 378(10) (pp 965)	A7 anderer Publikationstyp
36.	Mehta R.S, (et al.), 2024, SOHO State of the Art Updates and Next Questions , Current Status and Future Directions of Donor Selection, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 24(12) (pp 821-826), , 24(12)	A7 anderer Publikationstyp
37.	Mizuno K, Sakurai M, Kato J, Yamaguchi K, Abe R, Koda Y, Kataoka K, Mori T, (et al.), 2022, Risk factor analysis for cytomegalovirus reactivation under prophylaxis with letermovir after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Transplant Infectious Disease. 24(6) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
38.	Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, Odawara J, Ueno T, Kohno K, Harada T, Yoshimoto G, Takase K, Henzan H, Kato K, Ito Y, Kamimura T, Ohno Y, Ogawa R, Eto T, Nagafuji K, Akashi K, Miyamoto T, (et al.), 2021, Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data, Bone Marrow Transplantation. 56(4) (pp 853-862), , 56(4)	A4 andere Endpunkte
39.	Nakagawa D, Shimomura Y, Mitsuyuki S, Kubo T, Nishikubo M, Okada N, Kamijo K, Yamamoto R, Nagai Y, Hiramoto N, Yoshioka S, Yonetani N, Ishikawa T, (et al.), 2023, Efficacy of letermovir in HLA-haploidentical hematopoietic transplantation with posttransplant cyclophosphamide, International Journal of Hematology. 118(3) (pp 347-354), , 118(3)	A1 andere Population
40.	Nho D, Lee R, Cho S.-Y, Lee D.-G, Kim E.-J, Park S, Lee S.-E, Cho B.-S, Kim Y.-J, Lee S, Kim H.-J, (et al.), 2023, Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation under 100-Day Letermovir Prophylaxis: A Real-World 1-Year Follow-Up Study, Viruses. 15(9) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
41.	Oshima K, Mori J, Tanimoto T, (et al.), 2018, Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus, The New England journal of medicine. 378(10) (pp 964), , 378(10) (pp 964)	A7 anderer Publikationstyp
42.	Pang I, Chen P, Trinh G.V, Remberger M, Novitzky-Basso I, Gerbitz A, Kim D.D, Kumar R, Lam W, Law A.D, Lipton J.H, Viswabandya A, Pasic I, Mattsson J, Michelis F.V, (et al.), 2024, Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Single center Canadian data, European Journal of Haematology. 112(2) (pp 301-309), , 112(2)	A1 andere Population
43.	Pei X.-Y, Huang Q, Luo L.-J, Sun H.-L, Liu J, Sun Y.-Q, Mo X.-D, Lv M, Liu D.-H, Ma H.-Y, Wu Y.-W, Xu L.-P, Wang Y, Zhang X.-H, Chen L, Huang X.-J, (et al.), 2024, Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus is associated with risk of post-transplant lymphoproliferative disorders after haploidentical stem cell transplantation, Haematologica. (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
44.	Perchetti G.A, Biernacki M.A, Xie H, Castor J, Joncas-Schronce L, Ueda Oshima M, Kim Y.J, Jerome K.R, Sandmaier B.M, Martin P.J, Boeckh M, Greninger A.L, Zamora D, (et al.), 2023, Cytomegalovirus breakthrough and resistance during letermovir prophylaxis, Bone Marrow Transplantation. 58(4) (pp 430-436), , 58(4)	A1 andere Population
45.	Pfeiffer T, Lockowitz C.R, Shenoy S, Mavers M, Hayashi R, Bednarski J, Green A, (et al.), 2024, Letermovir as cytomegalovirus prophylaxis in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation, Bone Marrow Transplantation. 59(8) (pp 1193-1195), , 59(8)	A4 andere Endpunkte

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
46.	Richert-Przygonska M, Jaremek K, Debski R, Konieczek J, Lecka M, Dziedzic M, Bogiel T, Styczynski J, Czyzewski K, (et al.), 2022, Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Children After Hematopoietic Cell Transplantation, <i>Anticancer Research</i> . 42(7) (pp 3607-3612), , 42(7)	A5 anderer Studientyp
47.	Rivera Franco M.M, Rafii H, Volt F, Kenzey C, Cappelli B, Scigliuolo G.M, Rocha V, Raus N, Dalle J.-H, Chevallier P, Robin M, Rubio M.T, Ruggeri A, Gluckman E, (et al.), 2023, Use of letermovir in umbilical cord blood transplantation based on risk scores, <i>Blood Advances</i> . 7(16) (pp 4315-4318), , 7(16)	A4 andere Endpunkte
48.	Romee R, DiPersio J.F, (et al.), 2014, CMV prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation, <i>New England Journal of Medicine</i> . 371(6) (pp 576), , 371(6) (pp 576)	A7 anderer Publikationstyp
49.	Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Vernaz N, Chalandon Y, Van Delden C, Neofytos D, (et al.), 2021, Letermovir primary prophylaxis in high-risk hematopoietic cell transplant recipients: A matched cohort study, <i>Vaccines</i> . 9(4) (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
50.	Sadowska-Klasa A, Ozkok S, Xie H, Leisenring W, Zamora D, Seo S, Sheldon J, Lee S.J, Jerome K.R, Green M.L, Boeckh M, (et al.), 2024, Late cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation: significance of novel transplantation techniques, <i>Blood Advances</i> . 8(14) (pp 3639-3651), , 8(14)	A1 andere Population
51.	Sassine J, Khawaja F, Shigle T.L, Handy V, Foolad F, Aitken S.L, Jiang Y, Champlin R, Shpall E, Rezvani K, Ariza-Heredia E.J, Chemaly R.F, (et al.), 2021, Refractory and Resistant Cytomegalovirus after Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era, <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 73(8) (pp 1346-1354), , 73(8)	A1 andere Population
52.	Serio B, Giudice V, Guariglia R, Fontana R, Pezzullo L, Martorelli M.C, Ferrara I, Mettivier L, D'Addona M, Vaccaro E, Langella M, Selleri C, (et al.), 2021, Prophylactic letermovir decreases cytomegalovirus reactivation after stem cell transplantation: A single-center real-world evidence study, <i>Infezioni in Medicina</i> . 29(1) (pp 102-113), , 29(1)	A1 andere Population
53.	Sperotto A, Candoni A, Gottardi M, Facchin G, Stella R, De Marchi R, Michelutti A, Cavallin M, Rosignoli C, Patriarca F, Fanin R, (et al.), 2021, Cytomegalovirus Prophylaxis versus Pre-emptive Strategy: Different CD4+ and CD8+ T Cell Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: CMV Pre-emptive Treatment versus Prophylaxis, Transplantation and Cellular Therapy. 27(6) (pp 518.e1-518.e4), , 27(6)	A1 andere Population
54.	Strenger V, Sperl D, Kubesch K, Donnerer J, Schwinger W, Zach K, Lackner H, Benesch M, (et al.), 2019, Letermovir in paediatric HSCT recipients, <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> . 74(9) (pp 2820-2821), , 74(9)	A5 anderer Studientyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
55.	Studer U, Khanna N, Leuzinger K, Hirsch H.H, Heim D, Lengerke C, Tsakiris D.A, Halter J, Gerull S, Passweg J, Medinger M, Gwerder M, (et al.), 2020, Incidence of CMV replication and the role of letermovir primary/secondary prophylaxis in the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation a single centre study, Anticancer Research. 40(10) (pp 5909-5917), , 40(10)	A1 andere Population
56.	Styczynski J, Tridello G, Xhaard A, Medinger M, Mielke S, Taskinen M, Blijlevens N, Rodriguez M.A.B, Solano C, Nikolousis E, Biffi A, Groll A.H, Junghanss C, Tsirigotis P, Lioure B, Sramek J, Holler E, Galaverna F, Fagioli F, Knelange N, Wendel L, Gil L, de la Camara R, Mikulska M, Ljungman P, (et al.), 2021, Use of letermovir in off-label indications: Infectious Diseases Working Party of European Society of Blood and Marrow Transplantation retrospective study, Bone Marrow Transplantation. 56(5) (pp 1171-1179), , 56(5)	A4 andere Endpunkte
57.	Styczynski T, Sadlok J, Richert-Przygonska M, Czyzewski K, (et al.), 2023, Letermovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported data, Acta Haematologica Polonica. 54(1) (pp 31-35), , 54(1)	A7 anderer Publikationstyp
58.	Terao T, Matsuoka K.-I, Narita K, Tsushima T, Yuyama S, Kuzume A, Tabata R, Miura D, Takeuchi M, Matsue K, (et al.), 2021, Letermovir Administration to Prevent Cytomegalovirus Reactivation Is the Potential Risk of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Received Haploidentical Stem-Cell Transplantation With Post-Transplant Cyclophosphamide, Frontiers in Oncology. 11 (no pagination), , (no pagination)	A1 andere Population
59.	Toya T, Mizuno K, Sakurai M, Kato J, Mori T, Doki N, Masuda S, Aotsuka N, Tsukamoto S, Sakaida E, Nakajima Y, Fujisawa S, Machida S, Aoyama Y, Yokoyama H, Shono K, Hatta Y, Usuki K, Kataoka K, Kanda Y, (et al.), 2024, Differential clinical impact of letermovir prophylaxis according to graft sources: a KSGCT multicenter retrospective analysis, Blood Advances. 8(5) (pp 1084-1093), , 8(5)	A4 andere Endpunkte
60.	Vittayawacharin P, Lee B.J, Griffin S, Doh J, Smith J, Nam H, Blodget E, Jeyakumar D, Kongtim P, Ciurea S.O, (et al.), 2024, Extending duration of letermovir prophylaxis in haploidentical stem cell transplantation, Haematologica. 109(11) (pp 3806-3810), , 109(11)	A1 andere Population
61.	Wang Q, Liu M, Zhang S, Gao L, Chu X, Li B, Cheng S, Tian Y, Zhang Y, Hu Y, Li J, Lu J, Xiao P, Liu H, Hu S, (et al.), 2025, Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplantation. (no pagination), , (no pagination)	A5 anderer Studientyp
62.	Yan B, Sun G, Wu Y, Wu W, Song K, Cheng Y, Huang A, Pan T, Tang B, Zhu X, (et al.), 2024, Letermovir prophylaxis reduced cytomegalovirus reactivation and resistance post umbilical cord blood transplantation, British Journal of Haematology. 204(6) (pp 2378-2389), , 204(6)	A4 andere Endpunkte

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
63.	Yoshimura H, Satake A, Ishii Y, Ichikawa J, Saito R, Konishi A, Hotta M, Nakanishi T, Fujita S, Ito T, Ishii K, Nomura S, (et al.), 2022, Real-world efficacy of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center retrospective analysis, <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> . 28(9) (pp 1317-1323), , 28(9)	A1 andere Population
64.	Zhang Y, Chen X, Zhou M, Zhang Y, Chen C, Zhou R, Li Y, Yang F, Xu S, Wang C, Zhou W, Deng T, Pan S, Mo W, Wang S, (et al.), 2024, Letermovir Effectively Prevents Cytomegalovirus Infection in Patients with Aplastic Anemia After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Real-World Retrospective Cohort Study, <i>Infectious Diseases &amp; Therapy</i> , 13(2):345-359	A4 andere Endpunkte
65.	Zhang Z, Sun J, Zhang R, Li Y, Liu X, (et al.), 2024, Cytomegalovirus end-organ disease in immunocompromised critically ill patients: key concerns demanding attention, <i>Critical Care</i> . 28(1) (no pagination), , (no pagination)	A7 anderer Publikationstyp

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	44	44 (Nr. 1 – 44)	0
EU-CTR	7	7 (Nr. 45 – 51)	0
ICTRP	0	0	0
Summe	51	51	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT01063829	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of 12 Weeks' Treatment With a New Antiviral HCMV Drug. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01063829">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01063829</a>	A1 andere Population
2.	NCT02137772	A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02137772">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02137772</a>	A1 andere Population
3.	NCT03443869	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. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03443869">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03443869</a>	A1 andere Population
4.	NCT03728426	A Phase 2 Study of Letermovir Treatment for Patients Experiencing Refractory or Resistant Cytomegalovirus	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Infection or Disease With Concurrent Organ Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03728426">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03728426</a>	
5.	NCT03930615	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended From 100 Days to 200 Days Post-transplant in Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Recipients (R+) of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03930615">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03930615</a>	A1 andere Population
6.	NCT03940586	A Phase 2b Open-label, Single-arm Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Tolerability of Letermovir in Pediatric Participants From Birth to Less Than 18 Years of Age at Risk of Developing CMV Infection and/or Disease Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). ClinicalTrials.gov. 8-08. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03940586">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03940586</a>	A5 anderer Studientyp
7.	NCT04017962	An Open-label, Single-arm Study of Letermovir (LTV) for Prevention of Recurrent CMV Infection in High-risk Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04017962">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04017962</a>	A5 anderer Studientyp
8.	NCT04060277	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Protective Function of CMV-MVA Triplex Vaccine in Adult Recipients of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060277">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060277</a>	A3 andere Vergleichstherapie
9.	NCT04129398	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Japanese Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04129398">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04129398</a>	A1 andere Population
10.	NCT04312841	Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04312841">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04312841</a>	A1 andere Population
11.	NCT04732260	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir - STEP 1. ClinicalTrials.gov. 6-11.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732260">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732260</a>	
12.	NCT05446571	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Letemovir Randomized Against Valaciclovir (step 2). ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446571">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446571</a>	A1 andere Population
13.	NCT04840199	Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Anti-inflammatory Efficacy of Letemovir (Prevymis) in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and Asymptomatic Cytomegalovirus (CMV) Who Are on Suppressive ART and Its Effect on Chronic Inflammation, HIV Persistence, and Other Clinical Outcomes. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04840199">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04840199</a>	A1 andere Population
14.	NCT04904614	Evaluation of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letemovir in Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04904614">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04904614</a>	A1 andere Population
15.	NCT05041426	An Open-label Pilot Protocol to Evaluate the Efficacy of Letemovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Lung Transplant Recipients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041426">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041426</a>	A1 andere Population
16.	NCT05362916	Influence of a 3-month Letemovir Treatment on Gut Inflammation in ART-treated HIV-infected Persons in an Open Labelled Controlled Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362916">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362916</a>	A1 andere Population
17.	NCT05432778	Cytomegalovirus Prophylaxis With Letemovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05432778">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05432778</a>	A1 andere Population
18.	NCT05626530	A Pilot Trial of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letemovir When Used for Secondary Prophylaxis to Prevent Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05626530">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05626530</a>	A1 andere Population
19.	NCT05656599	Immune Reconstitution to Cytomegalovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Impact of Clinical Factors and Therapy Strategies.	A5 anderer Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05656599">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05656599</a>	
20.	NCT05711667	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05711667">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05711667</a>	A7 anderer Publikationstyp
21.	NCT05763823	A Phase 3, Open Label, Single-Arm Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Chinese Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763823">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763823</a>	A3 andere Vergleichstherapie
22.	NCT05789615	Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Single-center Real-world Data in China. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789615">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789615</a>	A3 andere Vergleichstherapie
23.	NCT05914675	Efficacy and Safety of Letermovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914675">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914675</a>	A5 anderer Studientyp
24.	NCT05914701	Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914701">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914701</a>	A5 anderer Studientyp
25.	NCT05969743	Letermovir Prophylaxis for CMV in Patients With Graft-versus-host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: a Proof of Concept Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969743</a>	A5 anderer Studientyp
26.	NCT06001320	Historical Controlled, Single Center Open Label Pilot Comparing the Effectiveness and Tolerability of De-novo Initiation of Letermovir Versus Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in AA Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001320">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001320</a>	A1 andere Population
27.	NCT06021210	Letermovir for the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients Based on the Outcome of Metagenomic Next-Generation	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Sequencing: a Phase 2, Open Label, Single-Arm Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06021210">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06021210</a>	
28.	NCT06057194	Prospective Study to Assess the Efficacy of Letermovir Prophylaxis in Preventing CMV Infection in Lung Transplant Recipients Compared to a Retrospective Cohort Treated With Standard Valganciclovir Prophylaxis for 12 Months (LETERCOR Study). ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057194">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057194</a>	A1 andere Population
29.	NCT06066957	Open Label Trial of Tolerability and Efficacy of Oral Letermovir for CMV Prophylaxis Among Heart and Lung Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06066957">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06066957</a>	A1 andere Population
30.	NCT06118515	A Phase I Pharmacokinetic and Safety Assessment of Oral Letermovir in Infants With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118515">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118515</a>	A5 anderer Studientyp
31.	NCT06211543	Letermovir (LMV) Prophylaxis in CMV-seronegative Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Seropositive Donors: an Exploratory Study From Spanish GETH/TC Centers. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211543">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211543</a>	A1 andere Population
32.	NCT06306989	Observational Clinical Study of Letermovir for Preventing CMV Infection After Allo-HSCT. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306989">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306989</a>	A5 anderer Studientyp
33.	NCT06334497	Letermovir/valganciclovir Combination Versus Valganciclovir Monotherapy for Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infections in Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334497">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334497</a>	A1 andere Population
34.	NCT06339892	Comparison of Two Strategies for Monitoring HCMV Breakthrough Infections During Letermovir Prophylaxis. a Multicenter, Randomized, Open-label Trial. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339892">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339892</a>	A1 andere Population
35.	NCT06341686	Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Letermovir Versus Preemptive Strategy in Kidney Transplant	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Recipients at Higher Risk of Cytomegalovirus Infection: a Prospective Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341686">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341686</a>	Population
36.	NCT06407232	An Interventional Study of Letermovir for Secondary Prophylaxis After Treatment of Cytomegalovirus Infection in High Risk (D+/R-) Kidney and Kidney/Pancreas Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 8-08. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407232">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407232</a>	A1 andere Population
37.	NCT06441669	Effect of Letermovir Prophylaxis on Cytomegalovirus-specific Immune Reconstitution Post Unrelated Cord Blood Transplantation. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06441669">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06441669</a>	A5 anderer Studientyp
38.	NCT06449586	CMV-specific T Cell Immunity Test Indicated Prophylaxis of Letermovir After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06449586">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06449586</a>	A5 anderer Studientyp
39.	NCT06453460	Prospective Evaluation of Efficacy of CMV-specific T Cell Immunity (CMV-TCIP) Directed Letermovir Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06453460">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06453460</a>	A5 anderer Studientyp
40.	NCT06575374	Open Label Single Arm Pilot Trial of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis After Axicabtagene Ciloleucele Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575374">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575374</a>	A5 anderer Studientyp
41.	NCT06626555	Pilot, Randomized, Open-Label, Non-Active Comparator Controlled Clinical Trial to Evaluate the Effects of Letermovir Prophylaxis on T-cell Immune Activation in Participants With Treated HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06626555">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06626555</a>	A1 andere Population
42.	NCT06639854	The Use of Cytomegalovirus Cell Mediated Immunity to Optimize the Duration of Letermovir Prophylaxis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06639854">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06639854</a>	A5 anderer Studientyp
43.	NCT06812598	A Clinical Study on the Efficacy of Extended Letermovir Prophylaxis to Prevent CMV Reactivation in High-Risk Chinese Adults Undergoing Allogeneic Hematopoietic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812598">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812598</a>	
44.	NCT06814301	Impact of CMV-Specific Immune Reconstitution At the End of Letermovir Prophylaxis on the Development of Late Cytomegalovirus Infection in HSCT Recipients (INMUNOEND): a Protocol for a Prospective, Observational, Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814301">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814301</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
45.	2013-003831-31	A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31</a>	A1 andere Population
46.	2017-001055-30	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. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30</a>	A1 andere Population
47.	2018-001038-17	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17</a>	A1 andere Population
48.	2018-001326-25	A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) Updated PIP decision number. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001326-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001326-25</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49.	2020-002924-35	Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valaciclovir. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35</a>	A1 andere Population
50.	2009-013917-91	A randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of 12 weeks' treatment with a new antiviral HCMV drug. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91</a>	A1 andere Population
51.	2022-001514-18	Cytomegalovirus Prophylaxis with Letermovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001514-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001514-18</a>	A1 andere Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	44	43 (Nr. 1 – 43)	1
EU-CTR	7	6 (Nr. 44 – 49)	1
ICTRP	0	0	0
Summe	51	49	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT01063829	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of 12 Weeks' Treatment With a New Antiviral HCMV Drug. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01063829">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01063829</a>	A1 andere Population
2.	NCT02137772	A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02137772">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02137772</a>	A1 andere Population
3.	NCT03443869	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. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03443869">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03443869</a>	A1 andere Population
4.	NCT03728426	A Phase 2 Study of Letermovir Treatment for Patients Experiencing Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection or Disease With Concurrent Organ Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03728426">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03728426</a>	A1 andere Population
5.	NCT03930615	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended From 100 Days to 200 Days Post-transplant in Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Recipients (R+) of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03930615">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03930615</a>	A1 andere Population
6.	NCT04017962	An Open-label, Single-arm Study of Letermovir (LTV) for Prevention of Recurrent CMV Infection in High-risk Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04017962">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04017962</a>	A7 anderer Publikationstyp
7.	NCT04060277	A Phase II Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Protective Function of CMV-MVA Triplex Vaccine in Adult Recipients of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060277">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060277</a>	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT04129398	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Japanese Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04129398">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04129398</a>	A1 andere Population
9.	NCT04312841	Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Patients With Hematological Malignancies Treated With Alemtuzumab. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04312841">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04312841</a>	A1 andere Population
10.	NCT04732260	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Randomized Against Valaciclovir - STEP 1. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732260">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04732260</a>	A1 andere Population
11.	NCT05446571	Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Letermovir Randomized Against Valaciclovir (step 2). ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446571">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446571</a>	A1 andere Population
12.	NCT04840199	Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Anti-inflammatory Efficacy of Letermovir (Prevymis) in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and Asymptomatic Cytomegalovirus (CMV) Who Are on Suppressive ART and Its Effect on Chronic Inflammation, HIV Persistence, and Other Clinical Outcomes. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04840199">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04840199</a>	A1 andere Population
13.	NCT04904614	Evaluation of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letermovir in Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04904614">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04904614</a>	A1 andere Population
14.	NCT05041426	An Open-label Pilot Protocol to Evaluate the Efficacy of Letermovir for the Prevention of Human Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Adult Lung Transplant Recipients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041426">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041426</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT05362916	Influence of a 3-month Letemovir Treatment on Gut Inflammation in ART-treated HIV-infected Persons in an Open Labelled Controlled Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362916">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362916</a>	A1 andere Population
16.	NCT05432778	Cytomegalovirus Prophylaxis With Letemovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05432778">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05432778</a>	A1 andere Population
17.	NCT05626530	A Pilot Trial of the Tolerability and Clinical Effectiveness of Letemovir When Used for Secondary Prophylaxis to Prevent Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05626530">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05626530</a>	A1 andere Population
18.	NCT05656599	Immune Reconstitution to Cytomegalovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Impact of Clinical Factors and Therapy Strategies. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05656599">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05656599</a>	A7 anderer Publikationstyp
19.	NCT05711667	Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05711667">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05711667</a>	A7 anderer Publikationstyp
20.	NCT05763823	A Phase 3, Open Label, Single-Arm Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-8228 (Letemovir) for the Prevention of Clinically Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Chinese Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763823">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05763823</a>	A3 andere Vergleichstherapie
21.	NCT05789615	Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Haploidentical Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Single-center Real-world Data in China. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789615">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789615</a>	A3 andere Vergleichstherapie
22.	NCT05914675	Efficacy and Safety of Letemovir for Primary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914675">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914675</a>	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT05914701	Efficacy and Safety of Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection After HLA-haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914701">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914701</a>	A1 andere Population
24.	NCT05969743	Letermovir Prophylaxis for CMV in Patients With Graft-versus-host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: a Proof of Concept Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969743">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05969743</a>	A1 andere Population
25.	NCT06001320	Historical Controlled, Single Center Open Label Pilot Comparing the Effectiveness and Tolerability of De-novo Initiation of Letermovir Versus Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in AA Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001320">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06001320</a>	A1 andere Population
26.	NCT06021210	Letermovir for the Prevention of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients Based on the Outcome of Metagenomic Next-Generation Sequencing: a Phase 2, Open Label, Single-Arm Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06021210">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06021210</a>	A7 anderer Publikationstyp
27.	NCT06057194	Prospective Study to Assess the Efficacy of Letermovir Prophylaxis in Preventing CMV Infection in Lung Transplant Recipients Compared to a Retrospective Cohort Treated With Standard Valganciclovir Prophylaxis for 12 Months (LETERCOR Study). ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057194">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06057194</a>	A1 andere Population
28.	NCT06066957	Open Label Trial of Tolerability and Efficacy of Oral Letermovir for CMV Prophylaxis Among Heart and Lung Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06066957">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06066957</a>	A1 andere Population
29.	NCT06118515	A Phase I Pharmacokinetic and Safety Assessment of Oral Letermovir in Infants With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118515">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118515</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT06211543	Letermovir (LMV) Prophylaxis in CMV-seronegative Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Seropositive Donors: an Exploratory Study From Spanish GETH/TC Centers. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211543">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211543</a>	A1 andere Population
31.	NCT06306989	Observational Clinical Study of Letermovir for Preventing CMV Infection After Allo-HSCT. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306989">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306989</a>	A7 anderer Publikationstyp
32.	NCT06334497	Letermovir/valganciclovir Combination Versus Valganciclovir Monotherapy for Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infections in Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334497">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334497</a>	A1 andere Population
33.	NCT06339892	Comparison of Two Strategies for Monitoring HCMV Breakthrough Infections During Letermovir Prophylaxis. a Multicenter, Randomized, Open-label Trial. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339892">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339892</a>	A1 andere Population
34.	NCT06341686	Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Letermovir Versus Preemptive Strategy in Kidney Transplant Recipients at Higher Risk of Cytomegalovirus Infection: a Prospective Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341686">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341686</a>	A1 andere Population
35.	NCT06407232	An Interventional Study of Letermovir for Secondary Prophylaxis After Treatment of Cytomegalovirus Infection in High Risk (D+/R-) Kidney and Kidney/Pancreas Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 8-08. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407232">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06407232</a>	A1 andere Population
36.	NCT06441669	Effect of Letermovir Prophylaxis on Cytomegalovirus-specific Immune Reconstitution Post Unrelated Cord Blood Transplantation. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06441669">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06441669</a>	A5 anderer Studientyp
37.	NCT06449586	CMV-specific T Cell Immunity Test Indicated Prophylaxis of Letermovir After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06449586">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06449586</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	NCT06453460	Prospective Evaluation of Efficacy of CMV-specific T Cell Immunity (CMV-TCIP) Directed Letermovir Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06453460">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06453460</a>	A1 andere Population
39.	NCT06575374	Open Label Single Arm Pilot Trial of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis After Axicabtagene Ciloleuceel Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575374">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575374</a>	A1 andere Population
40.	NCT06626555	Pilot, Randomized, Open-Label, Non-Active Comparator Controlled Clinical Trial to Evaluate the Effects of Letermovir Prophylaxis on T-cell Immune Activation in Participants With Treated HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06626555">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06626555</a>	A1 andere Population
41.	NCT06639854	The Use of Cytomegalovirus Cell Mediated Immunity to Optimize the Duration of Letermovir Prophylaxis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06639854">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06639854</a>	A1 andere Population
42.	NCT06812598	A Clinical Study on the Efficacy of Extended Letermovir Prophylaxis to Prevent CMV Reactivation in High-Risk Chinese Adults Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812598">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06812598</a>	A1 andere Population
43.	NCT06814301	Impact of CMV-Specific Immune Reconstitution At the End of Letermovir Prophylaxis on the Development of Late Cytomegalovirus Infection in HSCT Recipients (INMUNOEND): a Protocol for a Prospective, Observational, Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814301">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814301</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
44.	2013-003831-31	A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermovir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003831-31</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45.	2017-001055-30	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. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001055-30</a>	A1 andere Population
46.	2018-001038-17	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of letermovir (LET) prophylaxis when extended from 100 days to 200 days post transplant in cytomegalovirus (CMV) seropositive recipients (R+) of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001038-17</a>	A1 andere Population
47.	2020-002924-35	Prenatal treatment of congenital cytomegalovirus infection with letermovir randomized against valaciclovir. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002924-35</a>	A1 andere Population
48.	2009-013917-91	A randomized, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of 12 weeks' treatment with a new antiviral HCMV drug. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013917-91</a>	A1 andere Population
49.	2022-001514-18	Cytomegalovirus Prophylaxis with Letermovir in Heart Transplant Recipients: A Non-randomized Cohort Pilot Study. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.02.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001514-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001514-18</a>	A1 andere Population

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-030 nach TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	Eine pädiatrische, multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von Geburt bis < 18 Jahre mit dem Risiko einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSCT)
2	Hintergrund/Rationale	<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe einer CMV-Infektion und -Erkrankung bei erwachsenen seropositiven Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT wurde bereits in einer globalen Phase-III-Studie (MK-8228-001) nachgewiesen. Letermovir wurde 2018 für erwachsene CMV-seropositive Empfänger:innen [R+] einer allo-HSCT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung zugelassen. Ziel der pädiatrischen Studie MK-8228-030 ist es, PK, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir bei pädiatrischen Empfänger:innen einer allo-HSCT im Alter von Geburt bis &lt; 18 Jahren zu untersuchen. Unterteilt wurde in die Altersgruppe 1 (12 bis &lt; 18 Jahre; Jugendliche), Altersgruppe 2 (2 bis &lt; 12 Jahre; Kinder) und Altersgruppe 3 (&lt; 2 Jahre; Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder). Für die Altersgruppen 1 und 2 wurden zunächst für 6 Patient:innen (Panel A) die PK-Daten ausgewertet, um die Dosierung zu bestätigen, bevor weitere Patient:innen (Panel B) in die Gruppen 1 und 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Pathogenese und Manifestation einer CMV-Erkrankung ist bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ähnlich. Bei pädiatrischen Patient:innen ist daher von einem ähnlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Letermovir auszugehen, wenn die verabreichte Dosierung von Letermovir bei den pädiatrischen Patient:innen eine ähnliche Exposition erreicht wie bei Erwachsenen.</p> <p>Die in der Studie gewonnenen PK-Daten werden zur Aktualisierung der derzeit verfügbaren Populations-PK und physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK)-Modellen verwendet, die auf Erwachsenenendaten beruhen, um die Dosierungsempfehlungen für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe zu stützen.</p>
<b>Methoden</b>		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>• Alle Patient:innen der Altersgruppe 1 mussten für Empfänger:innen eines Transplantats seropositiv auf CMV-(CMV-Immunglobulin [Ig]G seropositiv) sein [R+] innerhalb 90 Tagen vor Studieneinschreibung.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient:innen der Altersgruppe 2 und 3 mussten einen dokumentierten seropositiven CMV-Status (CMV-IgG seropositiv) (+) innerhalb 90 Tagen vor Studieneinschreibung für Empfänger:innen [R+] aufweisen und/oder für Spender:innen [D+]. Der Serostatus vom Donor sollte innerhalb eines Jahres vor Studieneinschreibung erfasst worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt einer ersten allo-HSCT (Transplantation von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut)</li> <li>• CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) unterhalb der Nachweisgrenze in einer Plasma- oder Vollblutprobe innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschreibung</li> <li>• Patient:in musste sich zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung innerhalb einer 28-tägigen Phase nach der HSCT befinden</li> <li>• Weibliche Patientinnen sind für die Studienteilnahme geeignet, sofern sie nicht schwanger sind oder stillen und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen ohne Reproduktionspotenzial (Menopause, permanente Sterilisation) oder</li> <li>○ Frauen mit Reproduktionspotenzial, die der Verwendung von einer in der Studie akzeptierten Verhütungsmethode während des Behandlungszeitraums und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention zustimmen</li> </ul> </li> <li>• Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung/Zustimmung zur Studie durch Patient:in oder gesetzliche:n Vertreter:in</li> <li>• Studienteilnehmer:innen in Panel A der Altersgruppen 1 und 2 dürfen Ciclosporin nicht gleichzeitig einnehmen und müssen in der Lage sein, Letermovir-Tabletten oder orales Granulat einzunehmen (entweder durch den Mund oder über eine Magensonde/transnasale Magensonde). Vorausgesetzt der/die Teilnehmer:in leidet nicht an einem Zustand, der die Absorption der oralen Medikation beeinträchtigen könnte (z. B. Erbrechen, Durchfall oder ein malabsorptiver Zustand) ab dem Tag der Studienaufnahme bis zum Abschluss der intensiven PK-Probenahme für dieses Panel.</li> <li>• Für die Altersgruppe 2 sollte das Gewicht mind. 10 kg zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung betragen. Für die Altersgruppe 3 sollte das Gewicht 2,5 kg bis ≤ 15 kg zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung betragen.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorheriger Erhalt einer allo-HSCT (autologe HSCT ist zugelassen)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV-Endorganerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschreibung</li> <li>• CMV-Virämie (jedes Testergebnis mit einem positiven qualitativen Test; „nachweisbar“ inklusive „nachweisbar aber nicht quantifizierbar“ oder „erkannt“ mit numerischem Wert) zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder Durchführung der HSCT bis Studieneinschreibung</li> <li>• Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Inhaltsstoffe von Letermovir</li> <li>• Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) innerhalb 5 Tagen vor Studieneinschreibung</li> <li>• Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt; 5× obere Grenze des Normalbereichs (ULN) oder Gesamtbilirubin &gt; 2,5 ULN innerhalb 5 Tagen vor Studieneinschreibung</li> <li>• Entweder Nierenersatztherapie (z. B. Hämodialyse, Peritonealdialyse) oder Nierenerkrankung im Endstadium mit Kreatinin-Clearance ≤ 10 ml/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel für Patient:innen ≥ 12 Jahre) oder ≤ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (modifizierte Schwartz-Formel für Patient:innen &lt; 12 Jahre) innerhalb 5 Tagen vor Studieneinschreibung</li> <li>• Patient:innen mit moderater Leber- als auch Nierenschädigung (Child-Pugh-Klasse B, Kreatinin-Clearance &lt; 50 ml/min bzw. &lt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Unkontrollierte Infektion am Tag der Studieneinschreibung</li> <li>• Notwendigkeit der Beatmung oder hämodynamisch instabil am Tag der Studieneinschreibung</li> <li>• Positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) zu jedem Zeitpunkt vor Studieneinschreibung sowie positiver Test auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper mit nachweisbarer HCV-Ribonukleinsäure (RNA); oder Hepatitis-B-Virus (HBV)-Oberflächenantigen (HBsAg) innerhalb 90 Tagen vor Studieneinschreibung</li> <li>• Aktive solide Tumoren außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom sowie dem zu behandelnden Tumor (z. B. Lymphome)</li> <li>• Vorbestehende Herzerkrankung, für die der/die Patient:in derzeit behandelt wird oder die innerhalb der letzten 6 Monate einen Krankenhausaufenthalt erforderlich gemacht hat oder bei der zu erwarten ist, dass sie während des Studienverlaufs wieder auftritt (z. B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern)</li> <li>• Erhalt folgender Therapien 7 Tage vor Screening: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Aciclovir in höheren Dosen als für die Herpes-Simplex-Virus</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(HSV)/ Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Prophylaxe empfohlen, Valaciclovir in höheren Dosen als für die HSV/VZV-Prophylaxe empfohlen, Famiciclovir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhalt folgender Therapien 30 Tage vor Screening: Cidofovir, CMV-Ig, jedwedes andere gegen CMV-Viren wirkende Prüfpräparat, Rifampin oder andere starke Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifabutin und Phenobarbital) und mäßige Induktoren (z. B. Nafcillin, Thioridazin, Modafinil und Bosentan)</li> <li>• Erhalt von Letermovir vor Beginn der Studie</li> <li>• Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem nicht zugelassenen Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen oder 5x die Halbwertszeit des Prüfpräparats (mit Ausnahme von monoklonalen Antikörpern), je nachdem was länger ist, vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Bei monoklonalen Antikörpern gilt generell eine 28-tägige Auswaschphase als ausreichend.</li> <li>• Frühere Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit Letermovir</li> <li>• Frühere oder während der Studiendauer geplante Teilnahme an einer anderen Studie mit Verabreichung eines Impfstoffs gegen CMV oder einer Therapie gegen CMV</li> <li>• Schwangere Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigen zu stillen, jeweils ab Einverständniserklärung bis 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation</li> <li>• Beabsichtigung Eizellen oder Sperma zu spenden, jeweils ab Einverständniserklärung bis 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation</li> <li>• Klinisch relevanter Missbrauch von Drogen oder Alkohol innerhalb eines Jahres vor Screening nach Einschätzung der Prüffärztin/des Prüfarztes, dass die Behandlung, Beurteilung und den Inhalt des Studienprotokolls beeinflussen könnte.</li> <li>• Jedweder andere Umstand nach Einschätzung der Prüffärztin/des Prüfarztes, der die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte, die Teilnahme behindern könnte oder ein Risiko für den Teilnehmer:innen darstellt.</li> <li>• Nahe Verwandtschaft mit Prüfpersonal oder beteiligten Mitarbeiter:innen des Sponsors</li> </ul>
<b>3b</b>	Methoden der Rekrutierung	-
<b>3c</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Klinische Phase-IIb-Studie der MSD Sharp & Dohme GmbH. Die Studie wurde an 40 Prüfzentren in 11 Ländern durchgeführt. Australien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Israel, Japan, Mexiko, Polen, Spanien, Türkei, USA

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Letermovir einmal täglich oral (Tablette, Granulat) oder intravenös (i. v.). Dosierung gemäß Alter und Körpergewicht zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe 1 (12 bis &lt; 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jedes Gewicht: 480 mg</li> </ul> </li> <li>• Altersgruppe 2 (2 bis &lt; 12 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gewicht ≥ 30 kg: 480 mg</li> <li>○ Gewicht 18 bis &lt; 30 kg: 240 mg</li> <li>○ Gewicht 10 bis &lt; 18 kg: 120 mg</li> </ul> </li> <li>• Altersgruppe 3 (Geburt bis &lt; 2 Jahre) <p>Dosierung der ersten 3 Teilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gewicht 10 bis ≤ 15 kg: 120 mg</li> <li>○ Gewicht 7,5 bis &lt; 10 kg: 80 mg</li> <li>○ Gewicht 5,0 bis &lt; 7,5 kg: 40 mg</li> <li>○ Gewicht 2,5 bis &lt; 5,0 kg: 20 mg</li> </ul> <p>Dosierung der weiteren Teilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gewicht 10 bis ≤ 15 kg: 120 mg</li> <li>○ Gewicht 7,5 bis &lt; 10 kg: 120 mg</li> <li>○ Gewicht 5,0 bis &lt; 7,5 kg: 60 mg</li> <li>○ Gewicht 2,5 bis &lt; 5,0 kg: 40 mg</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei Gleichzeitiger Gabe mit Ciclosporin wurde die halbe Dosierung von Letermovir verwendet.</p> <p>Behandlungsdauer beginnend von Tag 1 nach Transplantation bis Woche 14 (etwa 100 Tage)</p>
5	Zielsetzung	Beurteilung der PK, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von Geburt bis < 18 Jahre mit dem Risiko einer CMV-Infektion und/oder -Erkrankung nach allo-HSCT
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden (AUC<sub>0-24h</sub>), maximale Konzentration (C<sub>max</sub>; bei Patient:innen mit oraler Einnahme), Konzentration nach Gabe der i. v. Infusion (Konzentration am Ende der Infusion [C<sub>eoI</sub>]; für Patient:innen mit i. v. Gabe), und Talkonzentration (Minimalkonzentration vor der nächsten Dosis [C<sub>trough</sub>])</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen mit oraler Medikamenteneinnahme: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zeit bis zur maximal beobachteten Plasmakonzentration (T<sub>max</sub>)</li> <li>○ Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>)</li> <li>○ scheinbares Clearance (CL/F)</li> <li>○ scheinbares Verteilungsvolumen (V<sub>d</sub>/F)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient:innen mit i. v. Medikamenteneinnahme:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>)</li> <li>○ Clearance (CL)</li> <li>○ Verteilungsvolumen (V<sub>d</sub>)</li> </ul> </li> </ul> <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir bis Woche 48 nach Transplantation basierend auf Unerwünschten Ereignissen               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unerwünschte Ereignisse</li> <li>○ Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führen</li> </ul> </li> </ul> <p>Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Letermovir bei der Verhinderung einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion (CS-CMV<sub>i</sub>) von Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation und bis Woche 24 (~6 Monate) nach Transplantation. CS-CMV<sub>i</sub> definiert als CMV-Endorganerkrankung oder Beginn einer präemptiven Therapie (PET) gegen CMV (basierend auf einer CMV-Virämie und klinischem Zustand der Patient:in)</li> </ul> <p>Geschmacks- und Akzeptanz Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Geschmacks und der Akzeptanz der Behandlung mit oralem Letermovir Granulat</li> </ul> <p>Bewertung auf einer Geschmacksskala</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>PK-Analysen:</u></p> <p>Eine Stichprobengröße von 6 Personen in den Altersgruppen 1 und 2 hat eine Power von etwa 95 %, um zu zeigen, dass das 95 %-Konfidenzintervall (KI) des geometrischen Mittels der AUC<sub>0-24</sub> in dieser Altersgruppe innerhalb von 60 % und 140 % der geometrischen Mittelwertschätzungen der AUC<sub>0-24</sub> von Letermovir liegen wird.</p> <p>Für diese Berechnungen wurde eine Zwischensubjekt-Standardabweichung von 0,325 in logarithmischer Skala zwischen den Probanden für die AUC<sub>0-24</sub> verwendet, die aus früheren Studien (MK-8228 P003 und MK-8228 P004) gewonnen wurde (basiert auf pädiatrischer Leitlinie von Wang et al. 2012).</p> <p>Ein Stichprobenumfang von 8 in der Altersgruppe 3 hat eine Aussagekraft von etwa 99 %, um zu zeigen, dass das 95 %-KI des geometrischen Mittels der AUC<sub>0-24</sub> in dieser Altersgruppe zwischen 60 % und 140 % der geometrischen Mittelwerte der AUC<sub>0-24</sub> von Letermovir liegt.</p> <p>Eine Inter-Subjekt Standardabweichung von 0,325 in logarithmischer Skala für die AUC<sub>0-24</sub>, aus früheren Studien (MK-8228 P003 und MK-8228 P004) wurde für diese Berechnungen verwendet.</p> <p><u>Sicherheit:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																										
		<p>Im Rahmen dieser Studie werden 60 Teilnehmer:innen für die Teilnahme an Letermovir ausgewählt. Insgesamt werden mindestens 26 Teilnehmer:innen für jede der beiden ältesten Altersgruppen eingeschrieben. Da es sich um eine deskriptive Studie handelt, beruht die Stichprobengröße dieser Studie nicht auf statistischen Überlegungen.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit mindestens ein bestimmtes unerwünschtes Ereignis in der Studie zu beobachten ist abhängig von der Stichprobengröße und dem Prozentsatz der Teilnehmenden mit diesem unerwünschten Ereignis in der Studienpopulation.</p> <p>Schätzung und die obere Grenze des 95 %-KI für den zugrunde liegenden Prozentsatz der Teilnehmer:innen mit einem bestimmten unerwünschten Ereignis bei verschiedenen hypothetischen beobachteten Teilnehmerzahlen mit dem unerwünschten Ereignis:</p> <table border="1" data-bbox="715 779 1388 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="715 779 820 958"></th> <th data-bbox="820 779 1123 958">Hypothetische Patientenzahl mit unerwünschtem Ereignis (Schätzung der Inzidenz, %)</th> <th data-bbox="1123 779 1388 958">Obere Grenze des 95 %-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="715 958 820 1088" rowspan="3">N=8</td> <td data-bbox="820 958 1123 999">0 (0)</td> <td data-bbox="1123 958 1388 999">36.9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 999 1123 1039">1 (12.5)</td> <td data-bbox="1123 999 1388 1039">52.7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1039 1123 1088">2 (25.0)</td> <td data-bbox="1123 1039 1388 1088">65.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1088 820 1218" rowspan="3">N=26</td> <td data-bbox="820 1088 1123 1128">0 (0)</td> <td data-bbox="1123 1088 1388 1128">13.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1128 1123 1169">1 (3.8)</td> <td data-bbox="1123 1128 1388 1169">19.6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1169 1123 1218">2 (7.7)</td> <td data-bbox="1123 1169 1388 1218">25.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="715 1218 820 1391" rowspan="4">N=60</td> <td data-bbox="820 1218 1123 1258">0 (0)</td> <td data-bbox="1123 1218 1388 1258">6.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1258 1123 1299">1 (1.7)</td> <td data-bbox="1123 1258 1388 1299">8.9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1299 1123 1339">2 (3.3)</td> <td data-bbox="1123 1299 1388 1339">11.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="820 1339 1123 1391">5 (8.3)</td> <td data-bbox="1123 1339 1388 1391">18.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>Es handelt sich um eine deskriptive Studie ohne Hypothesen. Insgesamt werden mindestens 26 Teilnehmer:innen für jede der beiden ältesten Altersgruppen aufgenommen. Das Hauptziel der Wirksamkeit wird anhand des Anteils der Teilnehmer:innen mit CS-CMV<sub>i</sub> bis Woche 24 (~6 Monate) nach der Transplantation bewertet. Die erwartete Rate der Teilnehmer:innen mit CS-CMV<sub>i</sub> bis Woche 24 nach der Transplantation liegt bei ~18 %, basierend auf den Daten der Studie MK-8228-001 und unter der Annahme, dass Letermovir bei Erwachsenen und pädiatrischen Teilnehmer:innen ähnlich aktiv sein dürfte.</p> <p>Da der primäre Ansatz für fehlende Daten der Non-Completer=Failure (NC=F)-Ansatz sein wird, wurden 25 % der zu erwarteten Inzidenz von CS-CMV<sub>i</sub> bis Woche 24 nach der Transplantation addiert. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei den verletzlicheren pädiatrischen Teilnehmer:innen</p>		Hypothetische Patientenzahl mit unerwünschtem Ereignis (Schätzung der Inzidenz, %)	Obere Grenze des 95 %-KI	N=8	0 (0)	36.9	1 (12.5)	52.7	2 (25.0)	65.1	N=26	0 (0)	13.2	1 (3.8)	19.6	2 (7.7)	25.1	N=60	0 (0)	6.0	1 (1.7)	8.9	2 (3.3)	11.5	5 (8.3)	18.4
	Hypothetische Patientenzahl mit unerwünschtem Ereignis (Schätzung der Inzidenz, %)	Obere Grenze des 95 %-KI																										
N=8	0 (0)	36.9																										
	1 (12.5)	52.7																										
	2 (25.0)	65.1																										
N=26	0 (0)	13.2																										
	1 (3.8)	19.6																										
	2 (7.7)	25.1																										
N=60	0 (0)	6.0																										
	1 (1.7)	8.9																										
	2 (3.3)	11.5																										
	5 (8.3)	18.4																										

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		eine höhere Abbruchrate als bei Erwachsenen zu beobachten ist. Bezüglich der Schätzung mit der vorgeschlagenen Stichprobengröße, wird bei 26 Teilnehmer:innen die maximale halbe Breite des exakten 95 %-KI nicht größer als 21 % sein. Die Berechnung basiert auf der von Clopper und Pearson vorgeschlagenen exakten Methode.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ernennung eines externen Daten Monitoring Komitees (DMC) zur Überprüfung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten.</p> <p>Das DMC wird die Sicherheitsdaten zu den folgenden Zeitpunkten überprüfen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wenn 6 PK-auswertbare Teilnehmer:innen der Altersgruppe 1, Panel A, die intensive PK-Probenahme an Tag 7 abgeschlossen haben,</li> <li>2) wenn 6 PK-auswertbare Teilnehmer:innen in der Altersgruppe 2, Gruppe A, die intensive PK-Probenahme an Tag 7 abgeschlossen haben,</li> <li>3) wenn etwa 10 (d. h. ca. 50 %) der Teilnehmer:innen der Altersgruppe 1, Gruppe B, die Untersuchung in Woche 4 abgeschlossen haben,</li> <li>4) wenn etwa 10 (d. h. ca. 50 %) der Teilnehmer:innen in Altersgruppe 2, Panel B, den Besuch in Woche 4 abgeschlossen haben,</li> <li>5) wenn mindestens 3 Teilnehmer:innen der Altersgruppe 3 die intensive PK-Probenahme abgeschlossen haben.</li> </ol> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das externe DMC empfiehlt die Beendigung der Studie und das Executive Oversight Committee (EOC) stimmt dem zu, wie in der DMC-Charta festgelegt.</li> </ul> <p>Die klinische Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn das Ausmaß (Häufigkeit und/oder Schweregrad) der auftretenden Wirkungen so groß ist, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Studienpopulation insgesamt inakzeptabel ist. Darüber hinaus kann die weitere Rekrutierung in der Studie oder an (einem) bestimmten Studienort(en) gestoppt werden.</p>
<b>8</b>	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Die Teilnehmer:innen an dieser Studie werden nicht nach dem Zufallsprinzip zugewiesen.
<b>9</b>	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie, für die keine Verblindung vorgesehen ist.
<b>10</b>	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer:innen
<b>11</b>	Statistische Methoden	<p><u>PK-Analysen:</u></p> <p>Die PK-Parameter AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub> und C<sub>eoI</sub> werden nach Altersgruppe und Dosisstufe zusammengefasst, mit geometrischen Mittelwerten und 95 %-KI auf Grundlage natürlicher logtransformierter Werte und der t-Verteilung. Einzelne AUC<sub>0-24</sub>-, C<sub>max</sub>-, C<sub>trough</sub>- und C<sub>eoI</sub>-Werte werden nach Altersgruppe und Dosisstufe aufgetragen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Außerdem werden die Einzelwerte für jeden PK-Parameter nach Altersgruppe und Dosisstufe aufgelistet und die folgenden deskriptiven Statistiken bereitgestellt: N (Anzahl der Teilnehmer:innen mit nicht fehlenden Daten), arithmetisches Mittel, Standardabweichung, arithmetischer prozentualer Variationskoeffizient (CV; berechnet als <math>100 \times \text{Standardabweichung} / \text{arithmetisches Mittel}</math>), Median, Minimum, Maximum, geometrischer Mittelwert und geometrischer prozentualer CV (berechnet als <math>100 \times \sqrt{\exp(s^2) - 1}</math>), wobei <math>s^2</math> die beobachtete Varianz auf der natürlichen Logarithmuskala ist).</p> <p><u>PK-Modellierung und Simulation zur Auswahl der Dosis:</u></p> <p>Die Populations-PK-Analyse wird bei allen Teilnehmer:innen durchgeführt, die eine PK-Probenahme machen. Die nicht-kompartimentelle Analyse (NCA) wird bei der Untergruppe der Teilnehmer:innen durchgeführt, die sich einer intensiven PK in den Altersgruppen 1 und 2, Panel A und Altersgruppe 3 unterziehen. Die NCA wird in erster Linie verwendet, um zu überprüfen, ob die Letermovir-Expositionen bei Patient:innen in Panel A oder Altersgruppe 3 innerhalb der vorgegebenen Grenzen liegen, die aufgrund der Erfahrungen mit der erwachsenen HSCT-Population der Phase 3 als sicher und wirksam gelten. Für den Fall, dass die Letermovir-Exposition bei Patient:innen der Gruppe A oder der Altersgruppe 3 außerhalb der vorgegebenen Grenzen liegt, wird eine vorläufige Populations-PK-Analyse eingeleitet, die auf dem Populations-PK-Modell der Phase 3 basiert und alle kumulativen pädiatrischen PK-Daten sowie ausgewählte PK-Daten aus früheren Phase-I- und Phase-III-Studien verwendet. Sowohl die zwischenzeitlichen Populations-PK- als auch die aktualisierten PBPK-Modelle werden dann verwendet, um für die Teilnehmer:innen der Gruppe B und der fortbestehenden Altersgruppe 3 die Dosen zu bestimmen, die höchstwahrscheinlich zu Expositionen innerhalb der vorgegebenen Grenzen führen.</p> <p>Eine abschließende Populations-PK-Analyse unter Verwendung aller kumulativen pädiatrischen PK-Daten wird verwendet, um die PK-Eigenschaften von Letermovir bei pädiatrischen Patient:innen zu ermitteln, um Expositions-Wirksamkeits- und Expositions-Sicherheits-Analysen zu ermöglichen und um endgültige Dosierungsempfehlungen in der pädiatrischen Population für alle Maßnahmen, Altersgruppen und relevanten intrinsischen/extrinsischen Kovariaten abzugeben. Es wird eine explorative Expositions-Wirkungs-Analyse durchgeführt, die die PK-Parameter der NCA von Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HPCD) mit den Veränderungen der Kreatinin-basierten Nierenfunktionsmetriken während der i. v. Verabreichung von Letermovir in Beziehung setzt.</p> <p>Es wird eine explorative Expositions-Wirkungs-Analyse durchgeführt, die die HPCD-NCA-PK-Parameter mit den Veränderungen der Kreatinin-basierten Nierenfunktionsmetriken während der i. v. Verabreichung von Letermovir in Beziehung setzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheitsanalysen:</u></p> <p>Bewertung durch klinische Überprüfung aller relevanten Parameter, einschließlich Nebenwirkungen, Labortests, Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG)-Messungen. Die Anteile der Teilnehmer:innen, bei denen unerwünschte Ereignisse in den Kategorien "beliebige unerwünschte Ereignisse", "arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse", "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse", "sowohl arzneimittelbedingte als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" auftraten und die die Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt haben, werden zusammen mit den entsprechenden 95 %-KI angegeben. Die Todesfälle werden auf die gleiche Weise zusammengefasst. Die 95 %-KI für die Sicherheitsparameter werden nach der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.</p> <p>Die primäre Sicherheitsanalyse fasst die Sicherheitsdaten der Teilnehmer:innen bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zusammen. Die Sicherheitsergebnisse werden für die All-Participants-as-Treated (APaT)-Population zusammengefasst und auch nach Altersgruppen (12 Jahre bis &lt; 18 Jahre, 2 Jahre bis &lt; 12 Jahre, Geburt bis &lt; 2 Jahre) dargestellt. Wenn die Dosen in Panel A und Panel B unterschiedlich sind, werden die Ergebnisse der Teilnehmer:innen in Panel B auch getrennt von denen in Panel A berichtet. Begrenzte Zusammenfassungen der Sicherheit können für Teilnehmer:innen in Panel A bereitgestellt werden, wenn die Anfangsdosen in Panel A und Panel B unterschiedlich sind. Unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls bis Woche 48 nach der Transplantation zusammengefasst.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <p>Für die Wirksamkeitsanalyse zur Schätzung des Anteils der Teilnehmer:innen mit CS-CMV<sub>i</sub> bis Woche 14 (ca. 100 Tage) nach der Transplantation und bis Woche 24 (ca. 6 Monate) nach der Transplantation wird ein 95 %-KI auf der Grundlage der exakten Methode von Clopper und Pearson berechnet. Die gleiche Methode wird für die Analyse aller binären Endpunkte verwendet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird an der FAS-Population durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse, die diejenigen Teilnehmer:innen einschließt, bei denen am Tag 1 CMV-DNA nachweisbar war, wird vorgelegt. Der primäre Ansatz für fehlende Daten ist der Ansatz Non-Completer=Failure (NC=F). Es werden auch unterstützende Analysen mit verschiedenen Ansätzen für fehlende Daten durchgeführt. Für die Wirksamkeitsanalysen werden die Ergebnisse der Teilnehmer:innen in Panel B getrennt von denen in Panel A angegeben, wenn die Dosen in Panel A und Panel B unterschiedlich sind. Begrenzte Zusammenfassungen der Wirksamkeit können für Teilnehmer:innen in Panel A vorgelegt werden, wenn die Ausgangsdosen in Panel A und Panel B unterschiedlich sind. Die wichtigsten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenfassungen zur Wirksamkeit werden nach Altersgruppen getrennt beschrieben.
<b>Resultate</b>		
<b>12</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Abbildung 3</p> <p>Es wurden insgesamt 65 Teilnehmer:innen in die Studie aufgenommen (28 in Altersgruppe 1, 29 in Altersgruppe 2 und 8 in Altersgruppe 3). Von diesen haben 63 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Zwei Teilnehmer:innen der Altersgruppe 2 wurden nicht mit der Studienmedikation behandelt und daher von allen Analysen ausgeschlossen (28 in Altersgruppe 1, 27 in Altersgruppe 2 und 8 in Altersgruppe 3).</p> <p>Zu Woche 48 haben aus der Altersgruppe 1 21 Patient:innen die Studie abgeschlossen und 7 Patient:innen die Studie abgebrochen. Die Behandlung wurde von 17 Patient:innen abgeschlossen und wurde von 11 Patient:innen abgebrochen. In der Altersgruppe 2 haben 21 Patient:innen die Studie abgeschlossen und 6 Patient:innen die Studie abgebrochen. Die Behandlung wurde von 20 Patient:innen abgeschlossen und wurde von 7 Patient:innen abgebrochen. In der Altersgruppe 3 haben 6 Patient:innen sowohl die Behandlung als auch die Studie abgeschlossen. 2 Patient:innen hatten die Behandlung und die Studie abgebrochen.</p>
<b>13</b>	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>Die erste Visite der/des erste:n Patient:in erfolgte am 08. August 2019. Die Studie ist abgeschlossen.</p> <p>Es liegen Ergebnisse von einem Auswertungszeitraum zu Woche 24 und einem Auswertungszeitraum zu Woche 48 nach Transplantation vor (Database Cutoff Date: 12. September 2023).</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

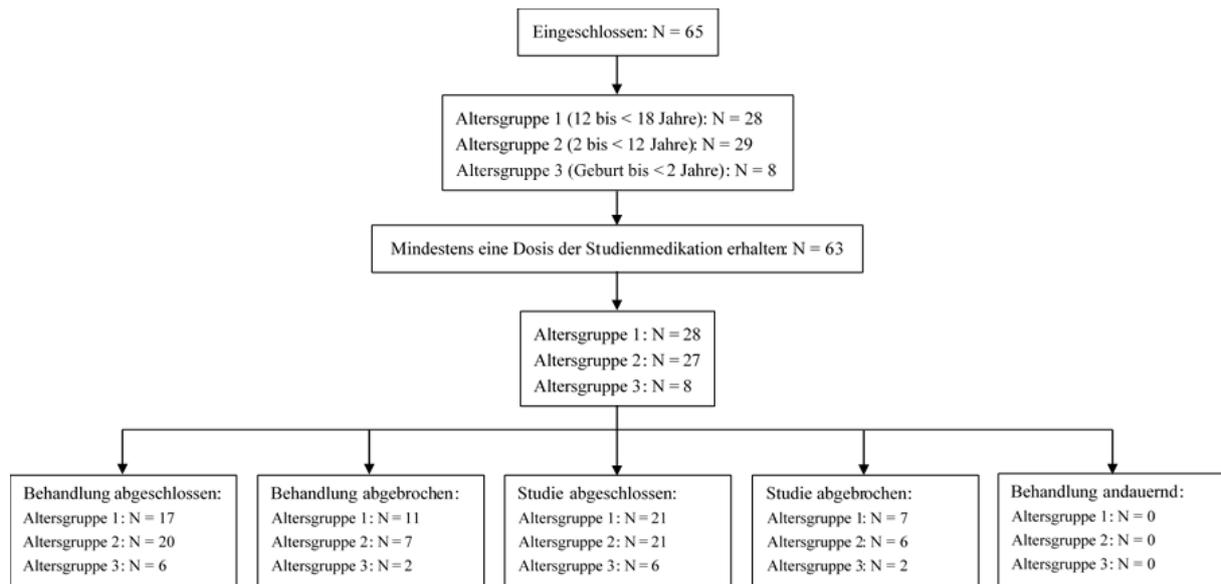


Abbildung 3: Flow-Chart für die Studie MK-8228-030 Woche 48 nach Transplantation

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-030

Studie: **MK-8228-P030**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 24. 2023.	A
MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. A Phase 2b open-label, single-arm study to evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and tolerability of letermovir in pediatric participants from birth to less than 18 years of age at risk of developing CMV infection and/or disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) - MK-8228-030 Week 48. 2023.	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für die Studie MK-8228-030 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Da ausschließlich eine offene, einarmige Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar ist und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Angaben**

Nicht zutreffend