

Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre)

Addendum zum Projekt A25-67
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-126

Version: 1.0

Stand: 10.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2109

DOI: 10.60584/A25-126

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre) – Addendum zum Projekt A25-67

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.09.2025

Interne Projektnummer

A25-126

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-126>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre); Addendum zum Projekt A25-67 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-126>.

Schlagwörter

Letermovir, Zytomegalievirusinfektionen, Kind, Kind – Vorschul-, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03940586

Keywords

Letermovir, Cytomegalovirus Infections, Child, Child – Preschool, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03940586

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Simone Johner
- Philip Kranz
- Max Oberste-Frielinghaus

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vergleich der Studien- und Patientencharakteristika der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001	2
2.2 Vergleich der Ergebnisse der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001	5
2.3 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8
Anhang A Ergänzung Darstellung der Ergebnisse der Studie MK-8228-030 und Vergleich mit den Ergebnissen der Studie MK-8228-001.....	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – ergänzende Darstellung: Studie MK-8228-030 und vom pU in der Stellungnahme vergleichend aufgearbeitete Ergebnisse der Studie MK-8228-001	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APaT	All Participants as treated
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.09.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-67 (Letermovir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] zu:

- Vergleich der pädiatrischen Studie MK-8228-030 und der erwachsenen Studie MK-8228-001 (Studiencharakteristika, Studienpopulationen und Interventionscharakteristika, Operationalisierung und Ergebnisse des relevanten Endpunkts „Klinisch bedeutsame Cytomegalievirus[CMV]-Infektion 24 Wochen“)
- Analyse der Subgruppe für die angrenzende Altersgruppe der erwachsenen Studie MK-8228-001 (≥ 18 - bis < 25 -Jährige) zum Endpunkt „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“
- Beschreibung der pädiatrischen Studie MK-8228-030 und Darstellung der Ergebnisse (ggf. ergänzend im Anhang)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante pädiatrische Population an. Hierfür zieht der pU die 1-armige Studie MK-8228-030 [4] bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten und die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MK-8228-001 bei Erwachsenen, die er bereits im Verfahren zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet vorgelegt hat [5], heran.

Wie bereits in der Nutzenbewertung A25-67 [1] beschrieben, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegenden Fragestellung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten abzuleiten. Dies begründet sich insbesondere darin, dass der pU keine Studien oder sonstigen Informationen vorlegt, anhand derer der Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) für die vorliegenden Fragestellung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten eingeschätzt werden kann. Zudem wurde der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung (operationalisiert als erneute Hospitalisierung bedingt durch eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung), auf dem der Zusatznutzen von Letermovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruht [6], in der Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben. Diese beiden zentralen Kritikpunkte bestehen auch nach dem Stellungnahmeverfahren [2,7] unverändert. Eine Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population ist damit nicht möglich.

Im Folgenden werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Informationen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet und die Ergebnisse der Studie MK-8228-030 dargestellt.

2.1 Vergleich der Studien- und Patientencharakteristika der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens adressiert der pU den Kritikpunkt der fehlenden vergleichenden Aufarbeitung der Studien- und Patientencharakteristika der beiden Studien MK-8228-030 und MK-8228-001. Hierfür stellt er die Operationalisierung sowie die Ergebnisse des Endpunkts klinisch bedeutsame CMV-Infektion 24 Wochen nach Transplantation (kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV) und die Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika tabellarisch gegenüber. Außerdem ergänzt er für den Endpunkt klinische bedeutsame CMV-Infektion die Ergebnisse zur angrenzenden Altersgruppe der ≥ 18 - bis < 25 -Jährigen aus der Studie MK-8228-001 zu Erwachsenen. Der pU beschreibt, dass

aus der tabellarischen Gegenüberstellung hervorgehe, dass der Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion in beiden Studien identisch operationalisiert sei und die Ereignisanteile unter Letermovir in den Gesamtpopulationen der beiden Studien ebenso wie in der Altersgruppe der ≥ 18 - bis < 25 -Jährigen vergleichbar seien. Somit lägen aus Sicht des pU keine Gründe vor, die gegen eine Vergleichbarkeit der Studien und damit gegen den Evidenztransfer sprechen würden. Zu den weiteren tabellarischen Gegenüberstellungen (Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika) äußert sich der pU in der Stellungnahme nicht. Es fehlen weiterhin Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, sodass nicht beurteilt werden kann, wie sich der Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten darstellt. Im Folgenden werden die Studien kurz beschrieben und deren Charakteristika gegenübergestellt.

Studienbeschreibung

Die Studie MK-8228-030 ist eine abgeschlossene 1-armige Studie zur Behandlung mit Letermovir bei Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren. In die Studie wurden pädiatrische Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen (N = 65). Primärer Endpunkt der Studie MK-8228-030 war die Pharmakokinetik von Letermovir. Sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A25-67 [1].

Bei der Studie MK-8228-001 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Letermovir mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen. In die Studie wurden insgesamt 570 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Prophylaxe mit Letermovir (N = 376) oder Placebo (N = 194) zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-139 [6].

Studien- und Interventionscharakteristika

Die Studien unterscheiden sich grundlegend dahin gehend, dass die Studie MK-8228-001 bei Erwachsenen vergleichend angelegt ist, während es sich bei der Studie MK-8228-030 um eine 1-armige Studie handelt. Die Interventionscharakteristika beider Studien sind sehr ähnlich. Die Gabe der Intervention erfolgte in beiden Studien ohne relevante Abweichung von der

Fachinformation [8-10]. Die Behandlung mit Letermovir wurde in beiden Studien innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt. Gemäß aktueller Fachinformation kann eine Verlängerung der Prophylaxe mit Letermovir über 100 Tage nach Stammzelltransplantation hinaus für manche Patientinnen und Patienten, bei denen ein hohes Risiko für eine späte CMV-Reaktivierung besteht, von Nutzen sein [8-10]. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Prophylaxe bestand jedoch weder in der Studie MK-8228-030 noch in der Studie MK-8228-001. In beiden Studien wurde bei Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung oder Initiierung einer präemptiven Therapie aufgrund einer dokumentierten CMV-Virämie und klinischem Zustand der Patientin bzw. des Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und es konnte eine Behandlung nach lokalem Standard begonnen werden.

Der primäre Endpunkt der pädiatrischen Studie war die Pharmakokinetik, bei der Studie zu Erwachsenen war es die klinisch bedeutsame CMV-Infektion bestehend aus den Komponenten CMV-Endorganerkrankung und Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV. Der im Rahmen der Nutzenbewertung A23-139 fazitrelevante patientenrelevante Morbiditätsendpunkt schwere CMV-Infektion (operationalisiert als erneute Hospitalisierung bedingt durch eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung) wurde in der Studie MK-8228-030 nicht erhoben. Für diesen Endpunkt liegen für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten keine Daten vor (siehe dazu auch Abschnitt 2.2).

Studienpopulationen

In beiden Studien war ein negativer Test auf CMV-DNA Voraussetzung für den Studieneinschluss, jedoch wurden in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten randomisiert, die eine CMV-Virämie vor Behandlungsbeginn aufwiesen [6]. Sofern bereits eine CMV-Virämie vor Beginn der Therapie mit Letermovir vorliegt, ist eine Prophylaxe nicht mehr möglich und die Einleitung einer präemptiven Therapie regelhaft notwendig. Diese Patientinnen und Patienten sind somit nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU adressiert dies in seinen Auswertungen, indem er 2 Analysepopulationen definiert. Eine All-Participants-as-treated(APaT)-Population, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und somit auch Patientinnen und Patienten mit CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn einschließt sowie eine Full-Analysis-Set(FAS)-Population, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn festgestellt wurde.

In der in den Stellungnahmen nachgelieferten Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der beiden Studien stellt der pU für die Studie zu Erwachsenen die FAS-Population dar, für die Studie MK-8228-030 für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten hingegen die APaT-Population, die 7 (11 %) Patientinnen und Patienten mit einer CMV-

Virämie vor Behandlungsbeginn enthält. Zudem sind in der Studie MK-8228-030, wie bereits in der Nutzenbewertung beschrieben, insgesamt 7 (11 %) seronegative Empfängerinnen und Empfänger einer Stammzelltransplantation in der Auswertungspopulation enthalten, die nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Angaben, die sich allein auf Patientinnen und Patienten des zu bewertenden Anwendungsgebiets beziehen, legt der pU für die Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht vor.

Während im Interventionsarm der Studie MK-8228-001 der Anteil der Geschlechter nahezu ausgeglichen war (54,2 % männlich, 45,8 % weiblich), war in der Studie MK-8228-030 der Großteil der Studienpopulation (69,8 %) männlich. In beiden Studien wurden etwa 50 % der Patientinnen und Patienten in Europa rekrutiert, die Anteile anderer Länder (Asien-Pazifik, Lateinamerika, Nordamerika) variieren zwischen den Studien. In Studie MK-8228-030 erhielten 66,7 % der Patientinnen und Patienten eine Begleittherapie mit Cyclosporin A und 27,0 % mit Tacrolimus während im Interventionsarm der Studie MK-8228-001 49,8 % Cyclosporin A und 50,2 % ein anderes Immunsuppressivum (Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Leflunomid oder Mycophenolat) erhielten. Während in der Studie MK-8228-030 nahezu alle eingeschlossenen Kinder und Jugendliche als Konditionierung für die Stammzelltransplantation eine myeloablative Behandlung erhalten haben (87,3 %), trifft dies nur auf etwa die Hälfte der erwachsenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie MK-8228-001 zu (47,4 %). Hier hatten jeweils etwa 26 % entweder eine Konditionierung mit reduzierter Intensität erhalten oder wurden nicht myeloablativ konditioniert. Die Gründe für die durchgeführte Stammzelltransplantation werden vom pU für keine der beiden Studien dargestellt.

2.2 Vergleich der Ergebnisse der Studien MK-8228-030 und MK-8228-001

Die Ergebnisse der pädiatrischen Studie MK-8228-030 werden auftragsgemäß in Tabelle 2 in Anhang A dargestellt.

Wie oben beschrieben, adressiert der pU im Stellungnahmeverfahren den Kritikpunkt der vergleichenden Aufarbeitung der Ergebnisse der beiden Studien MK-8228-030 und MK-8228-001 und der Darstellung der Ergebnisse der angrenzenden Altersgruppe der ≥ 18 - bis < 25 -Jährigen. Allerdings beschränkt der pU sich im Rahmen seiner Stellungnahme auf die Ergebnisse zum Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion. Eine vergleichende Aufarbeitung der Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen fehlt. Die vom pU in den Stellungnahmen angegebenen Ergebnisse der Erwachsenenstudie MK-8228-001 sind ebenfalls in Tabelle 2 zum Vergleich dargestellt.

Der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung, auf dem der Zusatznutzen von Letermovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruht [6], wurden in der Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben (siehe Abschnitt

2.1). Eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse dieses Endpunkts zur Bewertung der Übertragbarkeit ist entsprechend nicht möglich.

Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist in beiden Studien identisch und umfasst die folgenden 2 Komponenten:

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

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

Die Komponente Auftreten einer CMV-Endorganerkrankung wird als hinreichend sicher patientenrelevant erachtet. Für die Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV ist die Patientenrelevanz nicht gegeben. Der Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV erfolgte in der Studie basierend auf dem Nachweis einer CMV-Virämie (regelmäßige Bestimmung über den Studienverlauf unabhängig von einer Symptomatik) und dem klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten. Da der Nachweis einer CMV-Virämie nicht zwangsläufig eine spürbare Symptomatik für die Patientin bzw. den Patienten bedingt, ist der Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV in der vorliegenden Situation nicht unmittelbar patientenrelevant. Mögliche Vor- und Nachteile, die sich aufgrund des Einleitens einer präemptiven Therapie ergeben sollten sich dagegen in anderen patientenrelevanten Endpunkten, wie z. B. unerwünschten Ereignissen (UEs), widerspiegeln. Zudem liegen Ergebnisse zum Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie gegen CMV lediglich bis Woche 14 und Woche 24 nach Stammzelltransplantation vor. Des Weiteren ist anzumerken, dass die präemptive Therapie einen wesentlichen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten darstellt und ebenfalls Bestandteil der Therapiestrategie im Interventionsarm bei Versagen der Prophylaxe mit Letermovir ist.

Da der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion maßgeblich durch die Ereignisse der Komponente Einleiten einer präemptiven Therapie (nicht unmittelbar patientenrelevant; Teil der Therapiestrategie; s. o.) bestimmt wird, sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt allein nicht ausreichend, den vom pU angestrebten Evidenztransfer zu stützen.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht dazu geeignet die in der Nutzenbewertung beschriebenen Kritikpunkte der fehlenden Informationen zum Verlauf der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen unter beobachtendem Abwarten und der fehlenden Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts schwere CMV-Erkrankung oder -Reaktivierung bei Kindern und Jugendlichen auszuräumen.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Letermovir aus der Dossierbewertung A25-67 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Letermovir unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-67 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird. CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-67>.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2064: Letermovir (CMV-Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1218/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Letermovir (Neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplantation, < 18 Jahre, ≥ 40 kg) [online]. 2025 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1219/#dossier>.
4. Groll AH, Schulte JH, Antmen AB et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2024; 43(3): 203-208. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000004208>.
5. MSD Sharp & Dohme. Letermovir (PREVYMIS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1033/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Letermovir (Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung nach Stammzelltransplantation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-139>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Letermovir (D-1184); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1218/#stellungnahmen>.
8. Merck SD. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2025.
9. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Filmtabletten. Stand: April. 2025.
10. Merck Sharp Dohme. Fachinformation: PREVYMIS (Letermovir) Granulat im Beutel. Stand: April. 2025.

Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie MK-8228-030 und Vergleich mit den Ergebnissen der Studie MK-8228-001

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – ergänzende Darstellung: Studie MK-8228-030 und vom pU in der Stellungnahme vergleichend aufgearbeitete Ergebnisse der Studie MK-8228-001

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie MK-8228-030				Studie MK-8228-001					
	Gesamtpopulation Letermovir		≥ 18- bis < 25-Jährige Letermovir-Arm		≥ 18- bis < 25-Jährige Placeboarm		Gesamtpopulation Letermovir-Arm		Gesamtpopulation Placeboarm	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität (bis Woche 48 nach Stammzelltransplantation)										
Gesamtüberleben ^b	63	6 (9,5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität (bis Woche 24 nach Stammzelltransplantation)										
klinisch bedeutsame CMV- Infektion zu Woche 24 ^c	56	6 (10,7)	11	2 (18,2)	9	3 (33,3)	325	57 (17,5)	170	71 (41,8)
Einleiten einer PET ^c	56	6 (10,7)	11	2 (18,2)	9	3 (33,3)	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)
Auftreten einer CMV- Endorganerkrankung ^c	56	0 (0,0)	11	0 (0,0)	9	0 (0,0)	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)
Nebenwirkungen^d (bis Woche 18 nach Stammzelltransplantation)										
UEs	63	63 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUEs	63	38 (60,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Abbruch wegen UEs	63	8 (12,7)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. All-Participants-as-Treated-Population des pU, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. b. Der pU legt keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. c. Werte beziehen sich auf die Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine CMV-Virämie zu Behandlungsbeginn festgestellt wurde. d. Nebenwirkungen wurden in der Studie MK-8228-030 bis 4 Wochen nach Behandlungsende (maximal Woche 18 nach Stammzelltransplantation) erhoben. CMV: Cytomegalievirus; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PET: präemptive Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer										