

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Letermovir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei pädiatrischen CMV-seropositiven Empfängerinnen und Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Letermovir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
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	

Der pU benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte kontrollierte Studien mit der Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie MK-8228-030. Des Weiteren führt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien durch, über die er keine geeignete Studie identifiziert. Für die Bewertung des Zusatznutzens 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 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten und die RCT MK-8228-001 bei Erwachsenen, die er bereits im Verfahren zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet vorgelegt hat, heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Letermovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Daten***

#### *Studie MK-8228-030 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten*

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. Die Stammzelltransplantation durfte maximal 28 Tage vor Einschluss in die Studie erfolgt sein. Für die Teilnahme an der Studie war ein negativer Test auf CMV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einer innerhalb von 5 Tagen vor Einschluss in die Studie abgenommenen Plasma- oder Vollblutprobe notwendig.

Abhängig vom Alter wurden die Patientinnen und Patienten in eine der folgenden Gruppen eingeschlossen: Altersgruppe 1 (12 bis < 18-Jährige; N = 28), Altersgruppe 2 (2 bis < 12-Jährige; N = 29) bzw. Altersgruppe 3 (< 2-Jährige; N = 8). Die Studienmedikation konnte sowohl oral (Filmtabletten oder Granulat) als auch als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Behandlung mit Letermovir wurde innerhalb von 28 Tagen nach Stammzelltransplantation begonnen und bis 100 Tage (14 Wochen) nach Stammzelltransplantation fortgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie MK-8228-030 war die Pharmakokinetik von Letermovir. Sekundäre Endpunkte waren klinisch bedeutsame CMV-Infektionen sowie Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.

### *Vorgehen und Argumentation des pU zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen*

Der pU zieht die Ergebnisse der oben beschriebenen 1-armigen Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten heran, und überträgt zudem die Ergebnisse zur Altersgruppe der Erwachsenen aus der RCT MK-8228-001 auf die pädiatrische Population. Die RCT MK-8228-001 war Gegenstand der Dossierbewertung im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Letermovir bei Erwachsenen im Anwendungsgebiet. Der pU begründet die Übertragung mit einer aus seiner Sicht gegebenen Vergleichbarkeit des Wirkprinzips, des Erkrankungsbildes und der Ergebnisse im Hinblick auf die Gesamtmortalität, klinisch bedeutsame CMV-Infektionen und Nebenwirkungen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Der pU sieht die Charakteristika der Studien und Studienpopulationen als vergleichbar an.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Daten***

Bei der vom pU für die pädiatrische Population der vorliegenden Fragestellung herangezogenen Studie MK-8228-030 handelt es sich um eine 1-armige Studie, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Damit ist diese Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Letermovir im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht geeignet.

Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist der Ansatz des pU, Studienergebnisse von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, nachvollziehbar. Der pU legt jedoch keine Studien oder sonstigen Informationen vor anhand derer er den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) für die Population der vorliegenden Fragestellung einschätzt. Der pU führt für die zweckmäßige Vergleichstherapie einzig eine orientierende Informationsbeschaffung zu klinischen Studien in der Population der vorliegenden Fragestellung durch. Eine systematische Informationsbeschaffung, die geeignet wäre, alle potenziell relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, legt der pU jedoch nicht vor. Für die Population der Erwachsenen führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Grundsätzlich ist für eine Übertragung der Studienergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten eine vollständige Gegenüberstellung aller für eine Übertragung relevanten Daten für die verschiedenen Altersgruppen erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Für die erwachsenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU zu der von ihm herangezogenen Studie MK-8228-001 jedoch keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. In seiner Argumentation benennt der pU zur Altersgruppe der Erwachsenen ausschließlich Ergebnisse im Fließtext. Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter, insbesondere in der direkt

angrenzenden Altersgruppe, fehlen im Dossier des pU gänzlich. Auch für die Einschätzung zur Vergleichbarkeit der Studien und Studienpopulationen stellt der pU im Dossier die Daten nicht gegenüber. Die vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Daten sind für eine Übertragung der Ergebnisse von erwachsenen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten daher nicht geeignet.

Unabhängig davon wurde der Endpunkt schwere CMV-Reaktivierung / CMV-Erkrankung, auf dem der Zusatznutzen von Letermovir für die Population der Erwachsenen maßgeblich beruht, in der Studie MK-8228-030 zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht erhoben. Eine Übertragung des Zusatznutzens von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population ist damit ungeachtet der Mängel hinsichtlich der Informationsbeschaffung des pU sowie der unzureichenden Aufarbeitung der Daten nicht möglich.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Letermovir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird davon ausgegangen, dass bei auftretender CMV-Infektion eine präemptive Therapie eingeleitet wird.</p> <p>CMV: Cytomegalievirus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.