

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Handelsnavn	PREVYMIS
Generisk navn	Letermovir
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J05AX18
Virkningsmekanisme	Letermovir hæmmer cytomegalovirus (CMV) DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation hæmmes.
Administration/dosis	Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg én gang dagligt.
EMA-indikation	Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21625
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

#### **Definition af klinisk merværdi:**

#### **Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

**Kategori 1. Stor merværdi:** Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2. Vigtig merværdi:** Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3. Lille merværdi:** Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4. Ingen merværdi:** Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5. Negativ merværdi:** Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi:** Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

#### **Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Forkortelser

AE:	Uønskede hændelser ( <i>adverse events</i> )
CI:	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
CMV:	Cytomegalovirus
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FAS:	<i>Full Set Analysis</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET:	Præemptiv behandling ( <i>preemptive therapy</i> )
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser ( <i>serious adverse events</i> )
SD:	Standardafvigelse ( <i>standard deviation</i> )

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode .....	6
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling .....	8
6	Klinisk merværdi .....	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål .....	8
6.1.1	Gennemgang af studier .....	8
6.1.2	Resultater og vurdering .....	10
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	15
6.1.4	Konklusion .....	15
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	16
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	16
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	16
10	Referencer .....	16
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	18
12	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	19
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	19
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af letermovir.....	20

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling (placebo).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om letermovir anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra ansøgende virksomhed MSD Danmark ApS.

## 2 Baggrund

### *CMV-reakivering og -sygdom*

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus. Efter infektion vil virus ligge latent i de hvide blodlegemer, og den smittede vil ikke vise tegn eller symptomer på infektion. Hvis immunforsvaret svækkes, kan virus reaktiveres (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne patienter årligt undergår allogen HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation [1].

CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidige kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv præemptiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogen HSCT [2-5]. CMV-sygdom er dog forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse. Den hyppigst forekommende manifestation af CMV-sygdom er CMV-tarmbetændelse, men andre involverede organer kan også være lunger, lever, øjets nethinde eller sjældnere det centrale nervesystem, nyrer, blære, hjertemuskulatur eller bugspytkirtel [1].

CMV-reakivering har også vist sig at være indirekte forbundet med øget risiko for komplikationer i form af bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og afstødning efter stamcelletransplantation [6]. I linje hermed har retrospektive studier påvist en association mellem CMV-viræmi og øget dødelighed efter HSCT [7,8].

### *Nuværende behandling*

Behandlingen af CMV-sygdom er vanskelig. I den nuværende behandling lægges der derfor vægt på tidlig diagnostik og behandling af CMV-reakivering hos patienter, der vurderes at være i risiko for at udvikle CMV-sygdom [1].

I Danmark behandles patienter, der skal undergå stamcelletransplantation, profylaktisk mod infektion/reaktivering af CMV, herpes simplex-virus og herpes zoster-virus med valaciclovir. Der gives 500 mg 2 gange dagligt fra HSCT-konditionering startes, og minimum så længe immunsupprimerende behandling gives [1].

Omkring 20-30 % af alle CMV-inficerede HSCT-patienter vil udvikle CMV-sygdom, medmindre infektionen behandles præemptivt, så snart virus er påvist [1,9]. Stamcelletransplanterede patienter, som vurderes at være i risiko for CMV-reaktivering, monitoreres derfor løbende. Blodprøver tages ugentligt fra dag 21 til dag 100 efter transplantation og analyseres for CMV-viræmi ved hjælp af kvantitativ PCR. Ved positiv CMV-PCR (> 300-1.000 kopier/mL, afhængig af lokal praksis) igangsættes PET med antivirale lægemidler for at forebygge udvikling af CMV-sygdom. Behandling gives i mindst 3 uger og/eller til dag 100 efter HSCT. Der behandles først med valganciclovir (900 mg, 2 gange dagligt, peroralt). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandles der med ganciclovir (5 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) i stedet. Såfremt patienten har dårlig marvfunktion, behandles der med foscarnet (60 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) [1].

PET forebygger effektivt udvikling af CMV-reaktivering til CMV-sygdom. Behandling med antivirale midler er dog forbundet med toksicitet: behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet [10,11]. Af denne grund anvendes disse lægemidler ikke profylaktisk mod CMV-reaktivering efter HSCT.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reaktivering og -sygdom hos voksne ( $\geq 18$  år) CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT. Letermovir gives i tillæg til nuværende herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation.

Letermovir virker ved at hæmme CMV DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes. Da letermovir har en anden virkningsmekanisme end valganciclovir, ganciclovir og foscarnet, vil brugen af letermovir antageligt ikke resultere i udvikling af krydsresistens mod disse antivirale midler.

Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion via et perifert kateter eller en central vene ved en konstant hastighed over en time. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.

## 3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 9. maj 2018.

Den endelige ansøgning fra MSD Danmark ApS blev modtaget den 8. juni 2018.

Medicinrådets sekretariat har efterspurgt data for andelen af patienter, som får en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid. I stedet har ansøger leveret data for andelen af patienter, som får en eller flere alvorlige uønskede hændelser (uønskede hændelser grad 3-5) ved 24 uger.

## 4 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 15. maj 2018. Ét randomiseret kontrolleret fase 3-studie (NCT02137772) [12] blev inkluderet i analysen, da det opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. Det inkluderede kliniske forsøg fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (EPAR) for letermovir.

Desuden har ansøger bidraget med data for livskvalitet, indlæggelsestid og anvendelse af I.V. antibiotika fra det inkluderede kliniske studie. Disse data er ikke tidligere publiceret, men ansøger har indvilget i, at Medicinrådet offentliggør data. Data og dataanalyse fremgår af appendiks 7.4 i ansøgers endelige ansøgning.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentligheds-kriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

Medicinrådet har til brug for vurderingen i to tilfælde fundet grund til at foretage beregninger udover de beregninger, der er angivet i den endelige ansøgning:

- For effektmålet ”alvorlige uønskede hændelser” har Medicinrådet beregnet det relative effektestimat for andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser ved uge 24 efter HSCT.
- For effektmålet ”tid til anslag af transplantation” har Medicinrådet beregnet den absolutte effektforskel opgjort i dage.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogene HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

I et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret fase 3-studie blev 565 CMV-seropositive stamcelletransplantationsrecipienter randomiseret 2:1 til henholdsvis letermovir eller placebo. Letermovir blev administreret oralt eller intravenøst som en daglig dosis á 480 mg. I de tilfælde, hvor letermovir blev administreret samtidig med cyclosporin, blev doseringen af letermovir reduceret til 240 mg en gang dagligt. Behandlingen blev igangsat mediant 9 dage efter HSCT og afsluttet 14 uger efter HSCT. Patienter, som udviklede klinisk signifikant CMV-reakivering, udgik af det kliniske forsøg for at overgå til PET.

De primære endepunkter i studiet var andelen af patienter med klinisk signifikant CMV-infektion (også betegnet CMV-reakivering) 24 uger efter HSCT. Klinisk signifikant CMV-infektion blev defineret som CMV-sygdom eller initiering af PET (CMV viræmi > 150 kopier/ml for højrisikopatienter og > 300 kopier/ml for lavrisikopatienter). De sekundære endepunkter indbefattede sikkerhed og klinisk signifikant CMV-infektion ved uge 14. De eksplorative endepunkter i studiet var andelen af patienter, som døde uanset årsag ved uge 14, 24 og 48 efter transplantation.

Af de 565 patienter i sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for mindst en dosis af enten letermovir eller placebo, blev 70 patienter udeladt fra analysepopulationen på grund af detekterbart CMV-DNA på første dag for behandling, hvorfor 495 patienter udgør den fulde analysepopulation (*Full Analysis Set (FAS) population*). Heraf modtog 325 letermovir og 170 placebo.



Patienterne blev evalueret ugentligt frem til uge 14, hver anden uge frem til uge 24 og herefter hver anden måned frem til uge 48. Den primære tilgang til håndtering af manglende data var *Non-Completer = Failure*, hvor *Non-Completers* henviser til patienter, der ophørte før studiets afslutning.

Effektivitetsanalyser blev udført på data fra FAS-populationen. EPAR'en indeholder opdateret data for overlevelse, hvorfor dette er anvendt i vurderingen. Alvorlige uønskede hændelser og tid til transplantation blev analyseret i sikkerhedspopulationen. Livskvalitetsdata blev analyseret for de patienter (267), hvor data var tilgængelig.

### Population

De primære baselinekarakteristika for patienterne i det inkluderede studie er anført i tabel 2. Fagudvalget vurderer, at der ikke er betydende forskelle i patienternes baselinekarakteristika i de to studiearme.

Fagudvalget vurderer ligeledes, at der er god overensstemmelse mellem studiepopulationen og den danske population, som skal behandles.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienter i det inkluderede studie**

	<b>Letermovir (N = 373)</b>	<b>Placebo (N = 192)</b>
<b>Alder - Median, år (interval)</b>	53 (18-75)	54 (19-78)
<b>Køn – Nr. (%)</b>		
Mænd	211 (56,6)	116 (60,4)
Kvinder	162 (43,4)	76 (39,6)
<b>Race – Nr. (%)</b>		
Kaukasisk	301 (80,7)	162 (84,4)
Asiatisk	40 (10,7)	18 (9,4)
Anden	32 (8,6)	12 (6,2)
<b>CMV-seropositive donor – Nr. (%)</b>	230 (61,7)	114 (59,4)
<b>Primær årsag til hæmatopoietisk celletransplantation – Nr. (%)</b>		
Akut myeloid leukæmi	142 (38,1)	72 (37,5)
Myelodysplastisk syndrom	63 (16,9)	22 (11,5)
Non-Hodgkins lymfom	47 (12,6)	28 (14,6)
Akut lymfatisk leukæmi	35 (9,4)	17 (8,9)
Anden sygdom	86 (23,1)	53 (27,6)
<b>HLA matching og donortype – Nr. (%)</b>		
Matched ikke-relateret	138 (37,0)	78 (40,6)
Matched relateret	121 (32,4)	63 (32,8)
Mismatched relateret	63 (16,9)	24 (12,5)
Mismatched ikke-relateret	51 (13,7)	27 (14,1)
Haploidentisk relateret donor	60 (16,1)	21 (10,9)
<b>Risiko for CMV-sygdom – Nr. (%)</b>		
Høj risiko	121 (32,4)	54 (28,1)
Lav risiko	252 (67,6)	138 (71,9)

## 6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

### *Klinisk signifikant CMV-reakivering (kritisk)*

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter med klinisk signifikant CMV-reakivering 24 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 procentpoint		- 23,5 procentpoint [-32,5; -14,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	RR: 0,61 [0,51; 0,74]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ved 24 uger efter HSCT ses en absolut forskel i andelen af patienter, som udvikler klinisk signifikant CMV-reakivering, mellem letermovir- og placebogruppen på -23,5 procentpoint. Dette ligger over den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 15 procentpoint.

Den relative effektforskel (RR: 0,61 [0,51;0,74]) indplacerer letermovir i kategorien for stor merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,75.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir har **stor** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår klinisk signifikant CMV-reakivering. Klinisk signifikant CMV-reakivering medfører altid igangsætning af anti-CMV-behandling (PET). Klinisk signifikant CMV-reakivering og PET er forbundet med øget risiko for komplikationer i form af infektioner, graft-versus-host sygdom og nedsat sandsynlighed for succesfuld transplantation. Selvom den nuværende behandling med PET effektivt forebygger udvikling af CMV-reakivering til CMV-sygdom, er der et stærkt klinisk ønske om at reducere brugen af PET, da behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet. I tråd hermed er der påvist en association mellem klinisk signifikant CMV-reakivering og øget dødelighed. Fagudvalget vurderer derfor, at anvendelse af letermovir vil nedsætte morbiditet og mortalitet hos HSCT-patienter. Fagudvalget vurderer, at reduktion af klinisk signifikant CMV-reakivering og igangsætning af PET som følge heraf er det primære formål med profylaktisk behandling, hvorfor fagudvalget vil lægge størst vægt på dette effektmål i den samlede vurdering.

## Overlevelse (kritisk)

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der er i live 48 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		-3,7 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,79 [0,55;1,14]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Ved 48 uger efter HSCT ses en absolut forskel i overlevelse mellem patienter behandlet med letermovir og placebo på -3,7 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Som angivet i protokollen forventer fagudvalget imidlertid ikke, at forebyggende behandling med letermovir vil nedsætte dødeligheden i denne patientgruppe betydeligt, da kun en mindre andel af de registrerede dødstilfælde vil være relateret til CMV-reakivering og/eller PET.

Den relative effektforskel (HR: 0,76 [0,55; 1,14]) indplacerer letermovir i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det forholdsvis brede konfidensinterval. Desuden påpeger fagudvalget, at det bør tages i betragtning, at resultatet er baseret på en eksplorativ analyse, som ikke er dimensioneret til at eftervise en klinisk effekt på overlevelse. Fagudvalget bemærker en reduceret dødelighed i studiet, som dog ikke kan eftervises med statistisk signifikans.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår overlevelse.

## Alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Ansøger har ikke haft mulighed for at levere data for andelen af patienter, som får uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger, da disse ikke blev klassificeret i henhold til *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* og kun blev registreret frem til uge 16 i det inkluderede studie. I stedet har ansøger leveret data for alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events, SAE*), svarende til CTCAE grad 3-5, som blev registreret i det inkluderede studie ved uge 24. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have implikationer i forhold til den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

**Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter som får en eller flere alvorlige uønskede hændelser opgjort ved 24 uger**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		- 5,0 [-13,6; 3,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,91 [0,78; 1,07]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er estimeret til -5 procentpoint, hvilket indikerer, at frekvensen af alvorlige uønskede hændelser er lavere i gruppen behandlet med letermovir sammenlignet med gruppen behandlet med placebo 24 uger efter HSCT. Den absolutte effektforskel er lig den prædefinerede grænse på 5 procentpoint, hvilket angiver en mulig klinisk merværdi. Fagudvalget bemærker en klinisk betydende men ikke statistisk signifikant reduktion i alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at dette afspejler en reduktion i transplantationsrelaterede hændelser, hvilket er i overensstemmelse med den påviste reduktion i klinisk signifikant CMV-reakivering.

Den relative effektforskel (RR: 0,91 [0,78; 1,07]) lever op til kriteriet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00. Dette indikerer, at der ikke er en øget frekvens af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med letermovir sammenlignet med placebo.

På baggrund af det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at letermovir **ingen** klinisk merværdi har sammenlignet med placebo, hvad angår alvorlige uønskede hændelser.

### Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne

Med udgangspunkt i produktresuméet for letermovir er hyppige og alvorlige bivirkninger beskrevet nedenfor [13]. Produktresuméet indeholder data fra det inkluderede kliniske studie.

Ingen meget almindelige bivirkninger (≥ 10 %) er rapporteret. Almindelige bivirkninger (1-10 %) er kvalme (7,2 %), diarré (2,4 %) og opkastning (1,9 %). Ikke almindelige bivirkninger (0,1-1 %) er overfølsomhed / allergi, mangel på appetit, dysgeusi, hovedpine, svimmelhed, mavesmerter, forhøjet ALAT og ASAT, muskelkramper, øget kreatinin, træthed og perifert ødem (på injektionsstedet). De hyppigste bivirkninger, der fører til seponering, er kvalme (1,6 %), opkastning (0,8 %) og mavesmerter (0,5 %).

Yderligere oplysninger om alvorlighed, håndtering og virkning af kendte bivirkninger er ikke rapporteret i produktresuméet.

Samlet vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen for letermovir er mild og håndterbar. Lægemidlets interaktioner vurderes at være uproblematisk, da HSCT-patienter allerede monitoreres for disse.

### Konklusion

Samlet vurderer fagudvalget, at letermovir har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår alvorlige uønskede hændelser.

### Tid til anslag af transplantation (vigtig)

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Median tid til anslag af transplantation**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 dage		-1,4 dage
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,91 [0,76; 1,09]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den absolutte forskel i median tid til anslag af transplantation mellem patienter behandlet med letermovir og placebo er estimeret til -1,4 dage, hvilket indikerer, at tiden til anslag af transplantation for patienter behandlet med letermovir er kortere end for patienter behandlet med placebo. Estimatet overskrider dog ikke den prædefinerede grænse på 3 dage.

Den relative effektforskel (RR: 0,91 [0,76; 1,09]) opfylder kriteriet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at letermovir **ingen** klinisk merværdi har sammenlignet med placebo, hvad angår tid til anslag af transplantation. Tid til anslag af transplantation er kritisk for patientens prognose, og fagudvalget finder det derfor positivt, at letermovir ikke har indvirkning på dette.

### Livskvalitet (vigtig)

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D index score ved 24 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	0,08 point		0,006 [-0,061; 0,073]
Evidensens kvalitet	Lav		

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D VAS ved 24 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	7 point		-2.30 [-6,58; 1,97]
Evidensens kvalitet	Lav		

De absolutte forskelle i livskvalitet mellem patienter behandlet med letermovir og placebo målt med EQ-5D index score og EQ-5D VAS overstiger ikke de prædefinerede grænser på henholdsvis 0,08 point og 7 point ved 24 uger.

Data indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med letermovir. Patienternes livskvalitet forventes i høj grad at være dikteret af patientens sygdom og efterfølgende stamcelletransplantation, hvorfor en præventiv behandling af CMV-reakivering ikke forventes at påvirke livskvaliteten.

Samlet set vurderer fagudvalget, at letermovir tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet målt med EQ-5D index score og EQ-5D VAS.

### *Indlæggelsestid (vigtig)*

Den totale opholdslængde (*Length of stay, LOS*) inklusiv indledende indlæggelse før HSCT er ikke diskuteret i det inkluderede studie, EPAR'en eller i den supplerende analyse, som er vedlagt ansøgers endelige ansøgning. Længden af genindlæggelse drøftes imidlertid, hvorfor ansøger har leveret data for dette.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: **Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	4 dage	-1,83 [-6,86; 3,21]
Evidensens kvalitet	Lav	

Den absolutte forskel i gennemsnitlig antal indlæggelsesdage mellem patienter behandlet med letermovir og placebo er estimeret til -1,83 dage, hvilket indikerer, at patienter behandlet med letermovir er indlagt i kortere tid end patienter behandlet med placebo. Estimatet overskrider dog ikke den prædefinerede grænse på 4 dage.

Samlet set vurderer fagudvalget, at letermovir tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår indlæggelsestid.

### *Anvendelse af I.V. antibiotika (vigtig)*

Ansøger har leveret data for de patienter, som modtog I.V. antibiotika (34), og ikke for FAS-populationen, da der er et relativt lavt behov for I.V. antibiotika i FAS-populationen. Da resultatet for den absolutte effektforskel er baseret på en subgruppe med få patienter, er det forbundet med stor usikkerhed, hvorfor data for effektmålet er beskrevet narrativt.

Anvendelse af systemisk antibiotika gennem uge 24 var 97,8 % (318/325) i letermovirgruppen og 99,4 % (169/170) i placebogrupperen.

Andelen af patienter, som modtog I.V. antibiotika i FAS-populationen, var 6,5 % (21/325) i letermovirgruppen og 5,9 % (10/170) i placebogrupperen. Den gennemsnitlige varighed af anvendelse af I.V. antibiotika gennem uge 24 var 1,4 dage (SD 7,3) i letermovirgruppen og 1,7 dage (SD, 9,4) i placebogrupperen. Disse resultater skal imidlertid tolkes med forsigtighed grundet patientophør (herunder dødsfald) i løbet af studiets løbetid.

For de patienter, som modtog I.V. antibiotika, var den gennemsnitlige varighed af anvendelse af I.V. antibiotika gennem uge 24 22,4 dage (n = 21) i letermovirgruppen og 29,1 dage (n = 10) i placebogruppen. Gennem uge 48 var den gennemsnitlige varighed af antibiotikaanvendelse 27,7 dage (n = 24) i letermovirgruppen og 40,8 dage (n = 10) i placebogruppen.

Fagudvalget kan ikke genkende den kumulative frekvens af anvendelse af I.V antibiotika, som både i international og dansk klinisk praksis forventes at være væsentlig højere (50-75 %). Ansøger kan umiddelbart ikke redegøre for denne uoverensstemmelse. Fagudvalget vurderer, at den kumulerede frekvens af brug af I.V. antibiotika i perioden umiddelbart efter stamcelletransplantation frem til uge 24 efter transplantation i en tilsvarende dansk patientpopulation ville ligge i området 70-100 %. Ifølge ansøger er denne frekvens i undersøgelsen < 10 %. Fagudvalget kan ikke forholde sig til de leverede data for dette effektmål. For ikke at lade denne tvist om data få opsættende virkning for ansøgningen, har fagudvalget valgt ikke at kategorisere effektmålet og dermed ikke ladet det vægte i den samlede vurdering.

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensen kvalitet er nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner:

- På samtlige effektmål er der nedgraderet for inkonsistens ("*inconsistency*"), da der kun foreligger ét studie, og der derfor er usikkerhed, om størrelsesordenen på effekten estimeres korrekt.
- På samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålet "klinisk signifikant CMV-aktivering", er der nedgraderet for unøjagtighed ("*imprecision*"), da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for, om man vil vælge at anbefale eller ej.

### 6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogene HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget har i den samlede vurdering lagt særlig vægt på, at letermovir har stor klinisk merværdi, hvad angår klinisk signifikant CMV-reakivering. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at man ved behandling med letermovir i høj grad kan reducere andelen af patienter, som udvikler CMV-reakivering og dermed får behov for PET, som er forbundet med øget risiko for komplikationer herunder bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og nedsat sandsynlighed for succesfuld transplantation.

Fagudvalget har valgt ikke at tillægge effektmålet overlevelse stor vægt i den samlede vurdering, da en forebyggende behandling med letermovir ikke forventes at nedsætte dødeligheden i den pågældende patientgruppe betydeligt, da kun en mindre andel af de registrerede dødstilfælde vil være relateret til CMV-reakivering og/eller PET. Derudover er overlevelse kun et eksplorativt effektmål i det inkluderede kliniske

studie, hvorfor studiet ikke er dimensioneret til at eftervise en klinisk effekt på overlevelse. Fagudvalget bemærker en reduceret dødelighed i studiet, som dog ikke kan eftervises med statistisk signifikans.

Fagudvalget lægger desuden vægt på, at behandling med letermovir ikke forringer tid til anslag af transplantation, ikke giver anledning til alvorlige uønskede hændelser eller påvirker livskvaliteten.

## 7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet).

## 8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at letermovir til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

## 9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

## 10 Referencer

1. Region Hovedstaden. 9.0.6 CMV sygdom hos knoglemarvstransplanterede patienter [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X32CCBDBF3FC9EFAFC1257F140030B720&dbpath=/VIP/Redaktoer/130110.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
2. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284–92.
3. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.*



2013;369(13):1227–36.

4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781–9.
5. Boeckh M, Nichols G, Chemaly RF. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015;344(6188):1173–8.
6. Cámara R De. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mjhid*. 2016;8:1–15.
7. 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.
8. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1958–67.
9. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(9):543–58.
10. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23):5711–9.
11. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
12. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1706640.
13. EMA- European Medicines Agency. Letermovir European Public Assessment Report [internet]. Bd. 9 November, Assessment report PREVYMIS. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004536/WC500241680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf)

## 11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Thomas Linemann (sundhedsvidenskabelig konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ilse Linde (fagudvalgs koordinator), Annemette Anker Nielsen (teamleder) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 12.1 Cochrane Risk of Bias

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blokrandomisering med blokke på 6.  Randomisering blev stratificeret efter forsøgslokalisering og CMV-sygdomsrisiko.
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af et interaktivt web-responsssystem.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet samt studiesponsor er sikret.  Blinding blev sikret ved at matche tabletformuleringen.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet samt studiesponsor er sikret.  Letermovir har ikke en så svær toksicitetsprofil, hvilket medvirker til bibeholdelse af blinding.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.  Effektivitetsanalyser blev udført på data fra <i>Full Analysis Set</i> (FAS)-populationen. I alt 70 patienter havde detekterbart CMV-viræmi ved randomisering, hvorfor disse ikke er inkluderet i effektivitetsanalyserne.  Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.  Livskvalitetsdata blev analyseret for de patienter (267), hvor data var tilgængelig.
Selective reporting (Reporting bias)	Uklar risiko for bias for effektmålet "Død uanset årsag"  Lav risiko for bias for øvrige effektmål	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse på nær "Død uanset årsag" er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.  Analyserne for "Død uanset årsag" er ikke udført som oprindeligt planlagt. Tilgang til den statistiske analyse var ikke forud specificeret.
Other bias	Lav risiko for bias	

## 12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af letermovir

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	letermovir	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Klinisk signifikant CMV-reaktivering (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	122/325 (37.5 %)	103/170 (60.6 %)	RR 0.61 (0.51 to 0.74)	236 fewer per 1.000 (from 158 fewer to 297 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overlevelse (follow up: 48 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	76/325 (23.4 %)	46/170 (27.1 %)	HR 0.79 (0.55 to 1.14)	50 fewer per 1.000 (from 32 more to 111 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Alvorlige uønskede hændelser (SAE) (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	193/373 (51.7 %)	109/192 (56.8 %)	RR 0.91 (0.78 to 1.07)	51 fewer per 1.000 (from 40 more to 125 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Tid til transplantation (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	373	192	HR 0.091 (0.76 to 1.09)	median -1.4 days lower	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved EQ-5D index score (follow up: 24 weeks)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	letermovir	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	183	84	-	MD 0.006 point higher (-0.061 lower to 0.073 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved EQ-5D VAS (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	183	84	-	MD 2.30 point lower (-6,58 lower to 1,97 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Indlæggelsestid (follow up: 24 weeks)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	325	192	-	mean -1.83 days lower (-6.86 lower to 3.21 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference

### Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og kriteriet for OIS er opfyldt.
- Der nedgraderes, da CI krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej.