Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 11
Abkürzungsverzeichnis 12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 28
4.2.1 Fragestellung 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 30
4.2.3 Informationsbeschaffung 31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 37
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte 37
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik 41
4.2.5.3 Meta-Analysen 43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 66
4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT 67
4.3.1.3.1.2 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT 74

4.3.1.3.1.3 Bakterielle und fungale Infektionen – RCT 84
4.3.1.3.1.4 Akute und chronische GvHD – RCT 86
4.3.1.3.1.5 Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung – RCT 88
4.3.1.3.1.6 Engraftment – RCT 89
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT 92
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 104
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 125
4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT 126
4.3.1.3.2.2 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT 128
4.3.1.3.2.3 Bakterielle und fungale Infektion – RCT 129
4.3.1.3.2.4 Akute und chronische GvHD – RCT 130
4.3.1.3.2.5 Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung – RCT 131
4.3.1.3.2.6 Engraftment – RCT 132
4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT 133
4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 138
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 163
4.3.2 Weitere Unterlagen 169
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 169
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 169
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 170
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 170
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 170
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 173
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 173
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 173
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 173
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 174
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 174
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 175
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 175
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 176
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 176
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 176
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 176
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 177
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 177
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 178
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 178
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 178
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 182

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 183
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 183
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 183
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 183
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 183
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 185
4.7 Referenzliste 186
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 190
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 194
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 196
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 197
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 199
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 208

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 17
Tabelle 4-2: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001 18
Tabelle 4-3: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001 20
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene 23
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 30
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen 46
Tabelle 4-7: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie MK-8228-001 49
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-15: Definition der Studienzeitpunkte 64
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 67
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48) 69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (post-Studie Analyse) zu Woche 24 nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse) 70
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (post-Studie Analyse) zu Woche 48 nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse) 71
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48) 73
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion 75
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24) 78
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der ASaT Population (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24) 79
Tabelle 4-31: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für das Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-32: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für die Analyse der Zeit bis zum Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24) 81
Tabelle 4-33: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für das Auftreten einer CMV-Organerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-34: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Organerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48) 83
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Bakterielle und fungale Infektionen 84
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Akute und chronische GvHD 86

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akute und chronische GvHD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Akute und chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 87
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung 88
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 88
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 89
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Engraftment 90
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Engraftment in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24) . 91
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 93
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 95
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 96
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse) 99
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse) 102

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 105

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die Fragebögen zur Lebensqualität 107

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-64: Responderanalysen mit einer MID von 5 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis der 12-Fragen des BMTS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-66: Responderanalysen mit einer MID von 5 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis der 12-Fragen des BMTS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Frage 7: ‚Sorge um die Möglichkeit, Kinder zu bekommen‘) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Frage 9: ‚Das Bereuen des Stammzelltransplantats‘) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-70: Responderanalyse mit einer MID von 4 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patienten einer Stammzelltransplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patienten einer Stammzelltransplantation auf Basis von 12 Fragen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-78: Responderanalyse mit einer MID von 10 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Bakterielle und fungale Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Akute und chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis von 12 Fragen an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala BMTS, spezifische Aspekte für Patienten mit Stammzelltransplantation an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala der 12 Fragen des BMTS, spezifische Aspekte für Patienten mit Stammzelltransplantation an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für den FACT-BMT Gesamtscore mit einer MID von 5 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für die 12-Fragen des FACT-BMT Gesamtscore mit einer MID von 5 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für FACT-G mit einer MID von 4 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für EQ-VAS mit einer MID von 10 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-105: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001 164
Tabelle 4-106: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001 166
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 170
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 171
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 171
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 172
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 174
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 174
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 175
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 176
Tabelle 4-116: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene 179
Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 183
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-001 200
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-001 209

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Selektion Letermovir gegen Placebo). 56

Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 70

Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität post-Studie (Woche 24 nach Transplantation) der Studie MK-8228-001 72

Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität post-Studie (Woche 48 nach Transplantation) der Studie MK-8228-001 72

Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für CMV-assoziierte Mortalität der Studie MK-8228-001 74

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 78

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der ASaT Population der Studie MK-8228-001 79

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Einleiten einer PET der Studie MK-8228-001 81

Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer CMV-Organerkrankung der Studie MK-8228-001 83

Abbildung 4-10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Engraftment der Studie MK-8228-001 92

Abbildung 4-11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie MK-8228-001 100

Abbildung 4-12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Erkankungen des Nervensystems“ des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie MK-8228-001 102

Abbildung 4-13: Flow Chart der Studie MK-8228-001 207

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatoonkologie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASaT	All-Subjects-As-Treated
BMI	Body-Mass-Index
BMTS	Subskala Knochenmarktransplantationen (bone marrow transplant subscale)
CAC	Clinical Adjudication Committee
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis Modell
CMV	Cytomegalievirus
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CsA	Cyclosporin A
CSZ-Methode	Criterion Z for the Chi-squared Test
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EOT	Behandlungsende (End of Treatment Ende)
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions Visual Analog Scale
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer of Cancer Therapy - General
FAS	Full-Analysis-Set
FHCRC	Fred-Hutchinson Cancer Research Center
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease)
HBV	Hepatitis-B Virus
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HCV	Hepatitis-C Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefiziens
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
allo-HSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IVRS	interactive voice response system
IWRS	integrated web response system
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	minimal important difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	Nicht anwendbar
NC=F	Non-Completer = Failure Ansatz
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PET	Präemptive Therapie
PT	Preferred Terms
PWB	Körperliches Wohlbefinden
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RR	Relatives Risiko
SA	Sensitivitätsanalysen

SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklassen (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology.
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SWB	Soziales / familiäres Wohlbefinden
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Oberer Wert des Normalbereiches (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschuss)
WHO	World Health Organization
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

Letermovir ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug"). Daher gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 als belegt. Aus diesem Grund ist das Ziel für das vorliegende Nutzendossier die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) gegenüber der vom Gemeinsammen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten", operationalisiert durch Placebogabe, abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Die Bewertung erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Letermovir als Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-3-Zulassungsstudie MK-8228-001.

Die Studie MK-8228-001 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe gegenüber Placebo. Neben der Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion untersucht die Studie auch die gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche durchgeführt. Dabei wurde gemäß den in Tabelle 4-1 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Studien gesucht, die erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT untersuchen. Die Prüfintervention ist eine Prophylaxe mit Letermovir, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform oral oder intravenös angewendet wird, in einer Dosierung von 480 mg täglich ohne Cyclosporin bzw. 240 mg täglich mit Cyclosporin. Die vom G-BA benannte Vergleichstherapie ist „Beobachtendes Abwarten", operationalisiert durch Placebogabe. Es wurden randomoisierte kontrollierte Studien (RCT), die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichten, eingeschlossen. Die Studiendauer wurde nicht eingeschränkt.

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
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
2	**Prüfintervention**	Letermovir (480 mg 1 x täglich oder 240 mg 1 x täglich bei gleichzeitiger Gabe einer Cyclosporin-haltigen GvHD-Prophylaxe)	Nicht E2
3	**Vergleichs-intervention**	Beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe	Nicht E3
4	**Patientenrelevante Endpunkte**	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
5	**Studiendauer**	Keine Einschränkung	
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E7
GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion			

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

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 und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-Edargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für den Gruppenvergleich werden geeignete Effektschätzer herangezogen. Neben den primären Analysen werden Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Letermovir stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie MK-8228-001 zur Verfugung. Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir als Prophylaxe gegenüber Placebo bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 entnommen werden.

Tabelle 4-2: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001 **Endpunkt**	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR/Peto-OR[a] [95 %-KI] p-Wert**
Mortalität[b]					
Gesamtmortalität	325	61 (18,8)	170	40 (23,5)	0,78 [0,55;1,11] 0,167
CMV-assoziierte Mortalität	325	9 (2,8)	170	23 (13,5)	0,19 [0,09;0,41] < 0,001
Morbidität					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion[c]	325	122 (37,5)	170	103 (60,6)	0,61 [0,51; 0,74] < 0,001
Einleiten einer PET[c]	325	119 (36,6)	170	101 (59,4)	0,61 [0,50; 0,74] < 0,001
Auftreten einer CMV-Organerkrankung[c]	325	120 (36,9)	170	68 (40,0)	0,91 [0,72; 1,15] 0,438
Bakterielle und fungale Infektionen[d]	325	112 (34,5)	170	55 (32,4)	1,05 [0,80; 1,36] 0,740
Akute und chronische GvHD[d]	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13] 0,653
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung[d]	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77] 0,009
Engraftment[c]	373	358 (96,0)	192	180 (93,8)	1,02 [0,98; 1,07] 0,263
Unerwünschte Ereignisse[d]					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	373	365 (97,9)	192	192 (100,0)	0,22 [0,05; 0,94]

Studie: MK-8228-001 **Endpunkt**	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR/Peto-OR[a] [95 %-KI] p-Wert**
					0,044
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	166 (44,5)	192	92 (47,9)	0,93 [0,77; 1,12] 0,45
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	373	73 (19,6)	192	99 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49] < 0,001
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	373	63 (16,9)	192	25 (13,0)	1,30 [0,84; 1,99] 0,268
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66] 0,447

a: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1% oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
b: Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
c: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 24 Wochen nach Transplantation
d: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
e: Spezifische unerwünschte Ereignisse für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation. Dargestellt werden Unerwünschte Ereignisse nach Systemorkanklasse, die ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweisen.

CMV:Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PET: Präemptive Therapie; RR: Relatives Risiko;

Tabelle 4-3: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001 **Endpunkt**	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
	N	**Mittlere Differenz[c] von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)**	**N**	**Mittlere Differenz[c] von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)**	**Standadisierte Mittelwertdifferenz[d] [95 %-KI] p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]					
FACT-BMT Gesamtscore[b]	178	8,64 (1,58)	90	5,53 (2,16)	3,11 [-1,63; 7,84] 0,198
FACT-G	178	6,01 (1,18)	90	4,24(1,61)	1,78 [-1,75; 5,31] 0,322
Körperliches Wohlbefinden	178	4,43 (0,45)	90	3,57 (0,58)	0,86 [-0,32; 2,05] 0,151
Soziales/familäres Wohlbefinden	178	-1,46 (0,35)	90	-1,55 (0,49)	0,09 [-1,01; 1,18] 0,875
Emotionales Wohlbefinden	178	0,27 (0,31)	90	0,06 (0,43)	0,22 [-0,71; 1,15] 0,645
Funktionales Wohlbefinden	178	2,79 (0,47)	90	2,14 (0,64)	0,64 [-0,74; 2,03] 0,363
BMTS[b]	178	2,62 (0,50)	90	1,34 (0,68)	1,28 [-0,18; 2,74] 0,085
EQ-5D VAS	174	13,99 (1,60)	86	10,72 (2,06)	3,27 [-0,91; 7,46] 0,125

a: Mittelwertdifferenzen für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
b: Darstellung der Ergebnisse für die Auswertung mit 10 Fragen
c: Interpretation der Mittleren Differenz: Positive Werte > 0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn; negative Werte < 0 zeigen eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn.
d: Interpretation der Mittelwertdifferenz: Positive Werte > 0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo; negative Werte < 0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Placebo im Vergleich zu Letermovir.

BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; EQ-5D VAS: EuroQoL-Visual Analog Scale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist der Anteil der Todesfälle zu Woche 48 unter Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Placebo (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; p < 0,001). Der Anteil der CMV-assoziierten Mortalität liegt zu Woche 48 bei 2,8 % im Letermovir-Arm und bei 13,5 % im Placebo-Arm. Der Verlauf der Kaplan-Meier (KM)-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo bei Patienten, die in Folge einer CMV-Reaktivierung oder CMV-Erkrankung verstarben (HR = 0,18; 95 %-KI: [0,08; 0,39]; p < 0,001]. Der statistisch signifikante Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo bei der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt von Letermovir auf den Endpunkt Gesamtmortalität bei und zeigt sich in den sehr ähnlichen Verläufen in den KM-Kurven. Zu Woche 24 nach Transplantation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo hinsichtlich der Gesamtmortalität (RR = 0,60; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; p = 0,037). Zu Woche 48 ist für den Endpunkt Gesamtmortatlität ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir zu beobachten (18,8 % im Letermovir-Arm vs. 23,5 % im Placebo-Arm).

Unter Betrachtung des zeitlichen Risikoverlaufs der CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist dieses Ergebnis nicht überraschend und klinisch plausibel: ein Großteil der Ereignisse „Klinisch bedeutsame CMV-Infektionen“ ereignet sich innerhalb der ersten 100 Tage (ca. 14 Wochen) nach Transplantation. Der direkte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Todesfälle und den klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist daher 24 Wochen nach Transplantation stärker ausgeprägt als 48 Wochen nach Transplantation. Nach Woche 24 treten deutlich weniger klinisch bedeutsame CMV-Reaktivierungen auf. Daher kann angenommen werden, dass weniger Todesfälle zu Woche 48 in direktem Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung stehen. Diese Hypothese wird durch die vorliegenden Analysen zum Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität bestätigt.

Für die Gesamtmortalität zeigt die Subgruppenanalyse 48 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,024). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,47; 95 %-KI: [0,27; 0,83]; p < 0,009); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,09; 95 %-KI: [0,69; 1,72]; p = 0,706).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der Anteil der Patienten mit Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist 24 Wochen nach Transplantation unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; p < 0,001).

Für die Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zeigt die Subgruppenanalyse 24 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,043). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prophylaxe mit Letermovir zu beobachten (Männer: RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p = 0,009; Frauen: RR = 0,49; 95 %-KI: [0,37; 0,65]; p < 0,001).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Bakterielle und fungale Infektionen

Für das Auftreten von Bakteriellen und fungalen Infektionen zeigt sich 48 Wochen nach Transplantation kein signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo (RR = 1,05; 95 %-KI: [0,80; 1,36]; p = 0,740).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Akute und chronische GvHD

Für den Endpunkt Akute und chronische GvHD zeigen die Ergebnisse keinen Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir und Placebo (RR = 0,97; 95 %-KI: [0,83; 1,13]; p = 0,653).

Die Subgruppenanalyse zeigt 48 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,022). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,79; 95 %-KI: [0,63; 0,98]; p < 0,036); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,91; 1,38]; p = 0,270).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Für den Anteil an Patienten mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77]; p = 0,009).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Engraftment

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Placebo (RR = 1,02; 95 %-KI: [0,98; 1,07]; p = 0,263).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT ist unter Letermovir zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse als unter Anwendung von Placebo zu beobachten. Für Unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Peto-OR von 0,22 (95 %-KI: [0,05; 0,94]; p = 0,044). Für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ergibt sich ein RR von 0,38 (95 %-KI: [0,30; 0,49]; p < 0,001)

Für die weiteren betrachteten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo zu Woche 16 zu beobachten.

Die Subgruppenanalysen zeigen für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 16 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht bzw. das Alter. Im Hinblick auf Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist bei Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,48; 0,81]; p = 0,001); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,27; 95 %-KI: [0,97; 1,66]; p = 0,071). In Bezug auf den Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist in der Gruppe der Patienten ≥ 54 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (Peto-OR = 0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,63]; p = 0,019); in der Gruppe der Patienten < 54 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto-OR = 4,45; 95 %-KI: [0,39; 50,25]; p = 0,306).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den weiteren betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

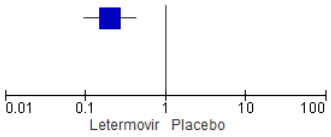
Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation lässt sich jedoch auf Basis des FACT-BMT Gesamtscores und ebenfalls für die Subskalen Körperliches Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden, Funktionales Wohlbefinden und Knochenmarkstransplantation eine numerisch größere Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Placebo beobachten.

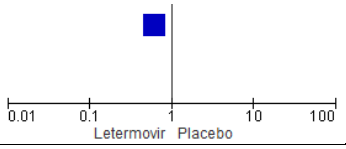
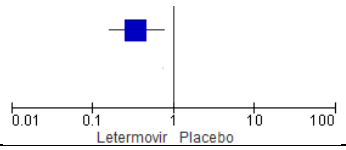
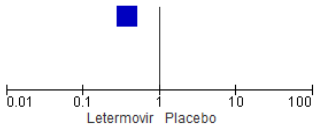
Es sind Anzeichen für eine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Serostatus des Spenders zu beobachten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Letermovir gegenüber Placebo	Wahr-scheinlichkeit des Zusatz-nutzens
Mortalität				
CMV-assoziierte Mortalität	RR=0.19 [0.09; 0.41] 2,8% vs. 13,5% p=0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Letermovir gegenüber Placebo	Wahr-scheinlichkeit des Zusatz-nutzens
Morbidität				
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	RR=0.61 [0.51; 0.74] 37,5% vs. 60,6% p< 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	RR=0.35 [0.16; 0.77] 3,1% vs. 8,8% p=0.009	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR=0.38 [0.30; 0.49] 19,6 % vs. 51,6 % p < 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer HSCT wie folgt:

Mortaliät

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist der Anteil der Todesfälle zu Woche 48 nach Transplantation unter Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Placebo (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; p < 0,001). Der statistisch signifikante Vorteil der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt von Letermovir auf den Endpunkt Gesamtmortalität bei (Gesamtmortalität zu Woche 48 nach Transplantation: 18,8 % im Letermovir-Arm vs. 23,5 % im Placebo-Arm).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität wurde als niedrig bewertet.

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Die CMV-assoziierte Mortalität der Patienten konnte durch eine Anwendung von Letermvoir gegenüber Placebo deutlich reduziert werden. Dieser Vorteil findet sich auch in der Gesamtmortalität wieder.

Für die Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zeigt sich zu Woche 24 nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; p < 0,001). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass das Risiko für Patienten unter Anwendung von Letermovir eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu entwickeln um 71 % geringer ist als unter Anwendung von Placebo (HR = 0,29; [95 %-KI]: [0,21; 0,42]; p < 0,001).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde als niedrig bewertet. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Effektes der Prophylaxe durch Letermovir über sämtliche betrachteten Subgruppen hinweg.

Die direkten und indirekten Folgen der CMV-Virämie in Folge der Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion können bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patienten zu lebensbedrohlichen CMV-Organerkrankungen führen. Daher wird nach Diagnosestellung einer CMV-Virämie mit einer präemptiven Therapie (PET) begonnen. Das Einleiten einer PET hängt dementsprechend 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 und verlangsamen den Aufbau des Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation oder sind stark nierenschädigend. Sowohl die CMV-Erkrankung als auch das Einleiten einer PET in Folge einer CMV-Virämie gehen somit mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für die Patienten einher und stellen daher eine schwerwiegende bzw. schwere Beeinträchtigung des Patienten dar. Den besonderen Status der Prophylaxe hebt ebenfalls das COMP in seiner Bewertung von Letermovir hervor. Die Bestätigung des Orphan Status durch das COMP basiert vorrangig auf der Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung benötigen. Dies stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar.

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Das Auftreten einer Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion konnte durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich 48 Wochen nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77]; p = 0,009).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung wurde als niedrig bewertet. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Effektes der Prophylaxe durch Letermovir über sämtliche betrachtete Subgruppen hinweg.

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Die Anzahl an Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung konnte durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich unter Letermovir ein vergleichbares Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo.

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,38; 95 %-KI: [0,30; 0,49]; $p < 0,001$) festgestellt werden. Es zeigt sich eine weitgehende Vermeidung von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse von Letermovir im Vergleich zu Placebo (19,6 % vs. 51,6 %).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde als niedrig bewertet.

Insgesamt kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. Die Anwendung von Letermovir reduziert das Mortalitätsrisiko, das Auftreten von klinisch bedeutsamen CMV-Reaktivierungen, die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen CMV-Reaktivierungen bzw. CMV-Erkrankungen und die Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von unterwünschten Ereignissen. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ bislang nicht erreichte Verbesserung des Nutzens durch die Prophylaxe mit Letermovir vorliegt.

Laut Leitlinien wird bisher kein Wirkstoff zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT empfohlen. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und gut verträglichen Prophylaxe-Optionen für diese Patientengruppe. Die AGIHO/DGHO spezifiziert bereits in ihrer Leitlinie, dass der Einsatz von Letermovir als neue Therapieoption zu einem Paradigmenwechsel führen könnte, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe. Diese Einschätzung wird auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) unterstützt. In der Konsultationsfassung der neuen Leitline der ECIL vom 23.September 2017 wird eine Letermovir Prophylaxe vorläufig mit der

höchsten Evidenzstufe AI empfohlen. Den besonderen Status der Prophylaxe hebt ebenfalls das COMP in seiner Bewertung von Letermovir hervor. Die Bestätigung des Orphan Status durch das COMP basiert vorrangig auf der Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung benötigen. Dies stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Letermovir im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe, eine wirksame Option zur Verringerung des Risikos einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie MK-8228-001 herangezogen. Die Studienergebnisse lasssen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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).

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Letermovir zur „Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Die CMV-Reaktivierung beschreibt den Übergang einer latenten CMV-Infektion in eine CMV-Virämie. Bei einer CMV-Reaktivierung wird nach Diagnosestellung mit einer präemptiven anti-viralen Therapie begonnen. Allerdings stellt der positive CMV-Serostatus bei Empfängern einer allo-HSCT noch immer einen bedeutenden Risikofaktor für Komplikationen nach der Transplantation und für eine erhöhte Gesamtmortalität dar (1-4). Eine wirksame Prophylaxe könnte diese negativen Effekte der latenten CMV-Infektion weiter reduzieren und die Prognose für CMV-seropositive Patienten deutlich verbessern. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität, Morbidität, zu Unerwünschten Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf der besten verfügbaren Evidenz in Form von randomisierten kontrollierten Studien.

Fragestellung

Letermovir ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates zugelassen („Orphan Drug“). Daher gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 durch die Zulassung als belegt (5). Aus diesem Grund ist für das vorliegende Nutzendossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Welches Ausmaß hat der Zusatznutzen des Wirkstoffs Letermovir im Sinne des 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung des G-BA in der Indikation Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisierbar durch Placebogabe ?

Patientenpopulation

Das hier untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen HSCT (allo-HSCT).

Intervention

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT beträgt die Dosis von Letermovir 480 mg täglich. Bei gleichzeitiger unabhängiger Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD) -Prophylaxe mit Cyclosporin A (CsA) reduziert sich die Dosis aufgrund pharmakologischer Wechselwirkungen auf 240 mg täglich. Letermovir ist sowohl als orale, als auch als intravenöse Darreichungsform verfügbar. Die Behandlungsdauer mit dem Wirkstoff Letermovir 480 mg bzw. Letermovir 240 mg bei bei zusätzlicher CsA-haltiger GvHD-Prophylaxe beträgt gemäß der deutschen Fachinformation 72-101 Tage (6).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2017-B-070 die zVT zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT wie folgt fest (7):

- „Beobachtendes Abwarten“, operationalisierbar durch Placebogabe

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Letermovir gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe, abgeleitet. Dies entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Eine ausführliche Darstellung über das Ergebnis der G-BA Beratung sowie die Begründung über die Wahl der zVT ist dem Abschnitt 3.1 in Modul 3A zu entnehmen.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (8). Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-5 abgebildet.

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT. Die Prüfintervention ist eine Prophylaxe mit Letermovir, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform oral oder intravenös angewendet wird, in einer Dosierung von 480 mg täglich ohne CsA bzw. 240 mg täglich mit CsA (6). Die vom G-BA benannte Vergleichstherapie ist „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe. Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten, eingeschlossen. Die Studiendauer wird nicht eingeschränkt.

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

		Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
1	**Patientenpopulation**	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT)	Nicht E1
2	**Prüfintervention**	Letermovir (480 mg 1 x täglich oder 240 mg 1 x täglich bei gleichzeitiger Gabe einer Cyclosporin-haltigen GvHD-Prophylaxe)	Nicht E2
3	**Vergleichs-intervention**	Beobachtendes Abwarten, operationalisiert durch Placebogabe	Nicht E3
4	**Patientenrelevante Endpunkte**	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
5	**Studiendauer**	Keine Einschränkung	
6	**Studientyp**	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	**Publikationstyp**	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E7
GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion			

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 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 erfolgte 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 Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (9). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem 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 ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgten in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. 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 bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgte 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 wurden

durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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 wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend

Bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden folgende Punkte berücksichtigt: die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Patienten und Behandlern, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte. Angaben dazu wurden dem Studienbericht/-protokoll entnommen. Das Verzerrungspotenzial wurde 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, lägen die verzerrenden Aspekte nicht vor.

Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch

Bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden folgende Punkte berücksichtigt: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte. Angaben dazu wurden dem Studienbericht/-protokoll entnommen. Das Verzerrungspotenzial wurde 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, lägen die verzerrenden Aspekte nicht vor.

Die ausführliche Darstellung der Verzerrungspotenziale für die eingeschlossenen Studien ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCTs erfolgt mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14). Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte zu Woche 24 und Woche 48 herangezogen. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Studienregistereinträge, Publikationen). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und öffentlich zugänglichen Dokumenten werden diese dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die ausführliche Darstellung nach CONSORT ist Anhang 4-E zu entnehmen.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

4.2.5.2 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Hautfarbe, Ethnizität, geografische Region, CMV-Risikogruppe, Engraftment zu Studienbeginn, immunsupprimierendes Arzneimittel, Detektion von CMV-DNA zu Therapiebeginn, primärer Grund der Transplantation, CMV-Serostatus des Spenders, Art des Spenders, Methode der Stammzellgewinnung, akute und chronische GvHD zu Studienbeginn und Zeitraum von der Transplantation bis zur Randomisierung.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3 „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“ (10).

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Letermovir wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen, da sie sowohl die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln als auch patientenrelevante Therapieziele abbilden. Darüber hinaus beschreiben sie die Verträglichkeit des Wirkstoffes und spiegeln den Gesundheitszustand des Patienten wider. Die Begründung der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte erfolgt im Anschluss.

- Mortalität
    - Gesamtmortalität
    - CMV-assoziierte Mortalität

- Morbidität
    - Klinisch bedeutsame CMV-Infektion
    - Bakterielle und fungale Infektionen
    - Akute und chronische GvHD
    - Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung
    - Engraftment
- Unerwünschte Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse gesamt (UE)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
    - Therapiebedingte UE
    - Therapiebedingte SUE
    - Spezifische unerwünschte Ereignisse (dargestellt als System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA))
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - FACT-BMT
    - EQ-5D VAS

Zu den patientenrelevanten Endpunkten liegen pro Endpunkt die Ergebnisse aus maximal drei Datenschnitten vor (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle verfügbaren Datenschnitte werden im Dossier transparent präsentiert. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des letztverfügbaren Datenschnitts.

Mortalität

Die Mortalität ist ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (10, 11). Allerdings können die Mortalitätsursachen bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT vielfältig sein (12, 13). Da davon auszugehen ist, dass eine erfolgreiche Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung insbesondere die CMV-bedingte Sterblichkeit reduziert, wird in der vorliegendne Nutzenbewertung neben der Gesamtmortalität auch der Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität

dargestellt. Dieser Endpunkt schließt alle Patienten mit ein, die in Folge einer Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion verstorben sind.

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-Organerkrankung oder (2) Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung (gestützt auf eine dokumentierte CMV-Virämie und den klinischen Gesundheitszustand des Patienten).

Durch die Reaktivierung der latenten CMV-Infektion entsteht eine CMV-Virämie. Die direkten und indirekten Folgen der CMV-Virämie können bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patienten zu CMV-Organerkrankungen wie zum Beispiel einer lebensbedrohlichen Lungenentzündung führen (siehe Modul 3, Abschnit 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 (14, 15). 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 (16, 17).

Folglich ist der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, da für einen immunsupprimierten CMV-seropositiven Patienten sowohl die CMV-Erkrankung als auch das Einleiten einer PET ein, durch wirksame Prophylaxe, vermeidbares Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko darstellen.

Bakterielle und fungale Infektionen

Eine CMV-Reaktivierung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer HSCT geht mit einem erhöhten Risiko für opportunistische bakterielle und fungale Infektionen einher. Bakterielle und fungale Infektionen können in der vorliegenden Patientenpopulation Einfluss auf den Erfolg der Stammzelltransplantation und das Gesamtüberleben nehmen (18). Aus diesem Grund ist der Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen als patientenrelevant anzusehen.

Akute und chronische GvHD

Bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer HSCT geht eine CMV-Reaktivierung mit einem erhöhten Risiko für akute und chronische GvHD einher. Das Vorhandensein einer GvHD kann Einfluss auf den Erfolg der Stammzelltransplantation und das Gesamtüberleben nehmen (12, 18). Daher ist der Endpunkt Akute und chronische GvHD als patientenrelevant zu betrachten.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Eine Wiedereinweisung ins Krankenhaus geht mit unerwünschten Ereignissen einher und stellt für die Patienten eine erhebliche Belastung dar. Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (19). Aus diesem Grund ist der Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Engraftment

Bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allo-HSCT geht die CMV-Reaktivierung mit einer Verzögerung des Engraftments (Anwachsen der Stammzellen bzw. des Transplantats) und damit mit einem erhöhten Risiko für Transplantatversagen einher (20). Wachsen die übertragenen Stammzellen nicht an, so ist die Stammzelltransplantation gescheitert. Aus diesem Grund ist der Endpunkt Engraftment als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da es zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten beeinträchtigen. Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (11). Im vorliegenden Dossier werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse und Therapiebedingte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Des Weiteren werden spezifische unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet. Bei Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wird, werden unter Berücksichtigung der Häufigkeiten zusätzlich die Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Folgende Schwellenwerte werden für die Darstellung auf PT-Ebene herangezogen: Unerwünschte Ereignisse gesamt (Häufigkeit $\geq 5\,\%$ in mindestens einem der Studienarme), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem der Studienarme), Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Häufigkeit $\geq 1\,\%$ in mindestens einem der Studienarme). Auf Basis der Häufigkeiten und dokumentierten PT wird die Patientenrelevanz der einzelnen Systemorganklassen eingeschätzt. Zusätzlich wird für statistisch signifikante Ereignisse zuungunsten von Letermovir eine Analyse nach zeitlichem Verlauf („Time-to-Event-Analyse“) durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsbedingte und therapiebedingte Symptome, mentale Gesundheitsprobleme sowie soziale Aspekte stellen bei Patienten nach HSCT eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken (21, 22).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom Patienten selbst berichtet und mit Hilfe standardisierter Fragebögen erfasst. Sie spiegelt somit die Lebensrealität des Patienten wider und ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt (10, 11).

In der Studie MK-8228-001 wurden zwei validierte Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, die im Folgenden beschrieben werden.

EQ-5D VAS

Beim EQ-5D handelt es sich um ein weit verbreitetes, krankheitsübergreifendes, validiertes Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität (23-25). Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Höhere Werte stehen somit für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität.

FACT-BMT

Der Fragebogen FACT-BMT ist ein Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der FACT-BMT wurde 1997 von McQuellon et al. validiert (26) und bereits mehrfach bei Empfängern einer allo-HSCT eingesetzt (21, 27-29). Der Fragebogen setzt sich aus dem generischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy - General“ (FACT-G) und einer indikationsspezifischen Subskala zusammen.

Der Fragebogen FACT-G ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie und umfasst 27 generelle Fragen, die in 4 Subskalen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden (30). Die indikationsspezifische Subskala (Bone Marrow Transplantation Subscale, BMTS) umfasst zwölf weitere Fragen, die spezifisch für Empfänger einer Stammzelltransplantation sind. Somit schließt der FACT-BMT insgesamt 39 Fragen ein, wobei höhere Werte für eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität stehen.

Laut der Validierungstudie von McQuellon et al. sollen zwei der zwölf Fragen aufgrund mangelnder Korrelation mit den übrigen zehn Fragen nicht in die Gesamtauswertung des FACT-BMT eingehen (26). Die Autoren empfehlen, dass diese beiden Fragen zu einer Subskala zusammengefasst werden, die der Beurteilung der Beziehung zwischen Arzt und Patient dient. Die Subskala soll separat dargestellt werden. Diese Empfehlung findet sich auch in den aktuellen und etablierten Leitlinien zur Auswertung des FACT-BMT (FACT-BMT Scoring Guidelines [Version 4]) wieder (31).

Subgruppenanalysen

Im vorliegenden Dossier werden alle Subgruppen für die patientenrelevanten Endpunkte präsentiert. Analog zu dem im aktuellen Methodenpapaier des IQWiG (11) beschriebenen Vorgehen werden nur dann die entsprechenden Merkmale weiter diskutiert, „falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind“.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte basieren auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare

CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). Patienten die eine nachweisbare CMV-Virmäie aufwiesen wurden aus der FAS Population ausgeschlossen, da das Ziel der klinischen Prüfung die Wirksamkeit der Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung durch Letermovir war. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte sowie des Endpunkts Engraftment basieren auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All-Subjects-As-Treated (ASaT)-Population).

Die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie MK-8228-001 werden durch adäquate Effektschätzer inklusive zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten basierend auf geeigneten (zweiseitigen) statistischen Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Durch die Vielzahl für die vorliegende Nutzenbewertung post-hoc durchgeführten statistischen Tests ergibt sich ein multiples Testproblem; es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.

Für binäre Endpunkte wurde das Relative Risiko (RR) als Effektschätzer berechnet. Bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle wurde die Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des RR angegeben. Die p-Werte wurden für das RR bzw. Peto-OR mit einem unbedingten exakten Test berechnet (CSZ-Methode nach Martín et al. (32)) sofern keine Stratifizierung vorlag. Wurden bei der Berechung des RR bzw. Peto-OR Stratifizierungsvariablen berücksichtigt, so wurde der p-Wert anhand des Wald-Test berechnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für binäre Endpunkte basierend auf den Effektmaßen RR bzw. Peto OR abgeleitet.

Für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurden fehlende Werte nach dem Non-Completer=Failure (NC=F) -Ansatz ersetzt. Failures (Versager) waren definiert als alle Patienten, bei denen eine PET eingeleitet wurde, Patienten, bei denen eine CMV-Organerkrankung auftrat, Studienabbrecher oder Patienten, für die eine Messung bis Woche 24 fehlte. Patienten, die im Verlauf der Studie eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickelten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Studienabbrecher und Patienten, die im Verlauf der Studie keine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickelten, wurden zum Zeitpunkt des längsten Datenschnitts zensiert. Da Versager auch Studienabbrecher sowie all diejenigen Patienten umfasst, für die keine Werte vorlagen, werden zusätzlich Daten der Patienten präsentiert, für die tatsächlich das Ereignis „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ dokumentiert wurde (ohne Studienabbrecher und Patienten mit fehlenden Werten).

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz (MWD) und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall basierend auf dem constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) Modell mit den Stratifikationsfaktoren Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der „Missing not at random“ Annahme berechnet. Ein Gruppenmittelwertunterschied des FACT-BMT Gesamtscores von 5 Punkten gilt laut Angaben in der Literatur als klinisch relevant (21, 27). Die Berechnung der BMTS sowie des FACT-BMT Gesamtscores erfolgt, wie in der Validierungsstudie (26) und in den FACT-BMT Scoring Guidelines (FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) (31)) empfohlen, auf Basis von 10 Fragen. Zur Ableitung des Zusatznutzens für kontinuierliche Variablen wird die MWD herangezogen. Zur Bewertung der klinischen Relevanz eines statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes wird zudem die standardisierte MWD in Form von Hedges’g berechnet. Liegt deren 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2], wird der Effekt als nicht klinisch relevant angesehen. Für die Fragebögen zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird jeweils für die Summenscores eine Responderanalyse durchgeführt. Für die Responderanalyse werden fehlende Werte nicht ersetzt. Details zur Berechnung der minimal important difference (MID) finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen werden die Endpunkte Gesamtmortalität, CMV-assoziierte Mortalität, Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Engraftment und Gesundheitsbezogene Lebensqualität im zeitlichen Verlauf („Time-to-Event-Analyse“) analysiert. Für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde die Analyse des zeitlichen Verlaufs sowohl auf Basis der FAS als auch auf Basis der ASaT Population durchgeführt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurde zudem für den Endpunkt Gesamtmortalität eine post-Studien Analyse des zeitlichen Verlaufs für die FAS Population durchgeführt. Die post-Studien Analyse umfasst zusätzliche Daten zu Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Zusätzlich wird diese Analyse des zeitlichen Verlaufs als Sensitivitätsanalyse ergänzend für statistisch signifikante Ergebnisse zuungsten von Letermovir für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Das Studiendesign sieht eine gleich lange Studiendauer (Beobachtungszeit) für beide Studienarme vor. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zeigt die Analyse der Beobachtungszeit jedoch, dass Patienten unter Letermovir im Median 98 Tage und Patienten im Placebo-Arm im Median 69 Tagen beobachtet wurden. Der Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass Patienten im Placebo-Arm im Schnitt die Studie häufiger frühzeitig aufgrund der regulären Abbruchkriterien verlassen mussten. Es ist davon auszugehen, dass dieser Unterschied bei dieser schwerkranken Studienpopulation zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Letermovir bei den Sicherheitsendpunkten führt. Aus diesem Grund wird für statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Letermovir ergänzend eine Time-to-Event Auswertung als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Das Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (Wald-Test) wurde über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Stratifikationsfaktor CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) geschätzt.

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[4] erfolgen. In begründeten

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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[5] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

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.

[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Im Rahmen der Auswertung der Studie MK-8228-001 werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtmortalität, CMV-assoziierte Mortalität, Klinisch bedeutsame CMV-Infektion (inkl. deren Einzelkomponenten), Engraftment und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT) durchgeführt. Die Tabelle 4-6 zeigt eine Übersicht über die Primäranalysen, von denen der Zusatznutzen abgeleitet wird, sowie von den durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 unter den betreffenden Endpunkten berichtet.

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	**Primäranalyse**	**Sensitivitätsanalyse (SA)**
Gesamtmortalität	• Anzahl und Anteil der Todesfälle vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 48 nach Transplantation.	• Zeit bis zum Ereignis Tod. • Zeit bis zum Ereignis Tod, post-Studie[a]
CMV-assoziierte Mortalität	• Anzahl und Anteil der Todesfälle aller Patienten, die den primären Endpunkt „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ erreicht haben, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Woche 48 nach Transplantation.	• Zeit bis zum Ereignis CMV-assoziierter Tod.
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	• Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 24 nach Transplantation eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auftrat (operationalisiert als mindestens eines der Ereignisse CMV-Organerkrankung oder Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung).	• Zeit bis zum Auftreten einer Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion (FAS Population). • Zeit bis zum Auftreten einer Klinische bedeutsamen CMV-Infektion (ASaT Population) • Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Organerkrankung. • Zeit bis zum Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung
Engraftment	• Anzahl und Anteil der Patienten mit Engraftment bis Woche 24 nach Transplantation.	• Zeit bis zum Engraftment
Unerwünschte Ereignisse	Anzahl und Anteil der Patienten mit • unerwünschten Ereignissen gesamt • schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • therapiebedingten unerwünschten Ereignissen • therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • spezifischen unerwünschten Ereignissen: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC):	Bei statistisch signifikanten Ergebnissen zuungunsten von Letermovir: Zeit bis zum Auftreten eines spezifischen unerwünschten Ereignisses: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC)
FACT-BMT	• Änderung sowohl der Summenscores (FACT-G, FACT-BMT) als auch der	• Änderung des Summenscores FACT-BMT und der Subskala BMTS von Studienbeginn bis

	einzelnen Subskalen von Studienbeginn bis Woche 48 auf Basis von 10 Fragen.	Woche 48 auf Basis von 12 Fragen • Responderanalysen basierend auf individuellen MID
a: Post-Studie Informationen beinhalten auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben ASaT: All Subjects as Treated; BMTS: Bone Marrow Transplant Stemcell; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal important difference		

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.

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 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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< median vs. ≥ median), Geschlecht (männlich vs.

weiblich) und Land (Deutschland vs. Rest der Welt) berichtet. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine CMV-Prophylaxe handelt, kann die Schwere der CMV-Erkrankung selber nicht erfasst werden. Stattdessen werden die Ergebnisse nach CMV-Risikogruppen (hoch vs. sehr hoch) dargestellt. In der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich ausschließlich um seropositive Patienten, die allesamt ein hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). In der Subgruppenanalyse wird daher zwischen Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko unterschieden. Patienten mit sehr hohem Risiko müssen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Humanes Leukozyten Antigen (HLA)-verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem derfolgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR

- Nichtverwandter Spender mit wenigstens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C und -DRB1

- Haploider Spender

- Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle

- Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats

- GvHD Grad ≥ 2 welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids).

Patienten mit hohem Risiko beinhalten alle Patienten, die nicht in die Gruppe mit sehr hohem Risiko eingeordnet werden.

Als weitere mögliche Faktoren, die die Effekte beeinflussen können, werden die Subgruppen nach Dosis (240 mg vs. 480 mg) und Serostatus des Spenders (seropositiv vs. seronegativ) analysiert. Für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 werden zudem die a priori definierten Subgruppen nach geografischer Region (lateinamerikanisch vs. nicht-lateinamerikanisch) und Hautfarbe (asiatisch vs. schwarz vs. weiß vs. andere) dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden alle Subgruppenanalysen dargestellt und die Analysen werden interpretiert, sofern laut Methodenpapier 5.0 des IQWiGs ((11)) ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen zu weiteren demografischen Merkmalen wird verzichtet, da diese nicht a priori im Studienprotokoll definiert waren.

Die Subgruppenanalysen erfolgen je Endpunkt auf Basis des letzten verfügbaren Datenschnitts. Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellten Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Überprüfung einer potenziellen Effektmodifikation erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer:

- Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG ist ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 als Effektmodifikation anzusehen ((11), Zugriff 06.10.2017).
- Liegt eine Effektmodifikation vor, wird anhand der Lage der Effektschätzer untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt.
- Bei einer quantitativen Interaktion sind die Effektschätzer gleichgerichtet (33). Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Subgruppen auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind.
- Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet (33). Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Zusatznutzenaussagen für die Subgruppen nicht auf die Gesamtstudienpopulation übertragbar sind.

Tabelle 4-7: Übersicht der präsentierten Subgruppenanalysen zur Studie MK-8228-001

Subgruppenmerkmal	**Klinisch bedeutsame CMV-Infektion**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte**
Alter (< 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)	a priori definiert	Post-hoc
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	a priori definiert	Post-hoc
Land (Deutschland vs. Rest der Welt)	Post-hoc	Post-hoc
CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)	a priori definiert	Post-hoc
Dosierung (240 mg vs. 480 mg)	Post-hoc	Post-hoc
Serostatus des Spenders (positiv vs. negativ)	Post-hoc	Post-hoc
Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	a priori definiert	-
Ethnizität (spanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht spanisch oder lateinamerikanisch)	a priori definiert	-

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

„Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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).*

---

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für den direkten Vergleich von Letermovir vs. Placebo (zVT) identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MK-8228-019 (AIC001-2-001)	nein	Nein (AiCuris)[a]	abgeschlossen	24 Monate	Interventionsarm I: Letermovir (MK-8228) 40mg, zweimal täglich Interventionsarm II: Letermovir (MK-8228) 80mg, einmal täglich Interventionsarm III: Lokaler Therapiestandard
MK-8228-020 (AIC246-01-II-2)	ja	Nein (AiCuris)[a]	abgeschlossen	23 Monate	Interventionsarm I: MK-8228: 60mg, orale Gabe Interventionsarm II: MK-8228: 120mg, orale Gabe Interventionsarm III: MK-8228: 240mg, orale Gabe Interventionsarm IV: Placebo, orale Gabe
MK-8228-001	ja	ja	abgeschlossen	30 Monate[b]	Interventionsarm I: Letermovir (MK-8228) als orale oder intravenöse Gabe, 480mg einmal täglich oder 240mg einmal täglich für Patienten, die gleichzeitig eine Cyclosporin A-haltige GvHD Prophylaxe erhalten, für 14 Wochen nach Stammzelltransplantation. Interventionsarm II: Placebo als orale oder intravenöse Gabe, einmal täglich für 14 Wochen nach Stammzelltransplantation

a: Sponsor der Studie war AiCuris. Eine vertragliche Kooperation zwischen der MSD SHARP&DOHME GMBH und AiCuris wurde erst nach Abschluss der Studie geschlossen.

b: Es wird der Zeitraum betrachtet von Studienbeginn (Studieneinschluss des ersten Patienten im Juni 2014) bis zum Studienende (Letzte Visite des letzten Patienten im November 2016).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 ist der 08.01.2018

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**[a]
MK-8228-019 (AIC001-2-001)	Abweichende Patientenpopulation, abweichende Prüfintervention, kein Ergebnisbericht verfügbar (nicht E1, nicht E2, nicht E7)
MK-8228-020 (AIC246-01-II-2)	Abweichende Patientenpopulation, kein Ergebnisbericht verfügbar (nicht E1, nicht E7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

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 bibliografische Literaturrecherche wurde am 08.01.2018 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen zu einer Monotherapie mit Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT ergab 58 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 16) wurden die verbleibenden 42 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstracts wurden 40 Publikationen als nicht relevant klassifiziert und ausgeschlossen. Eine der beiden im Volltext gesichteten Publikationen erfüllte die Einschlusskriterien bezüglich der Dosierung der Prüfintervention nicht und wurde daher begründet ausgeschlossen. Zudem wurde die Vollpublikation zur Studie Mk-8228-001 identifiziert und dem Studienpool zugeführt. Abbildung 4-1 zeigt ein Flussdiagramm zur Selektion der bibliografischen Literaturrecherche.

Die ausgeschlossene Publikation ist im Anhang 4-C unter Angabe des Ausschlussgrundes aufgeführt.

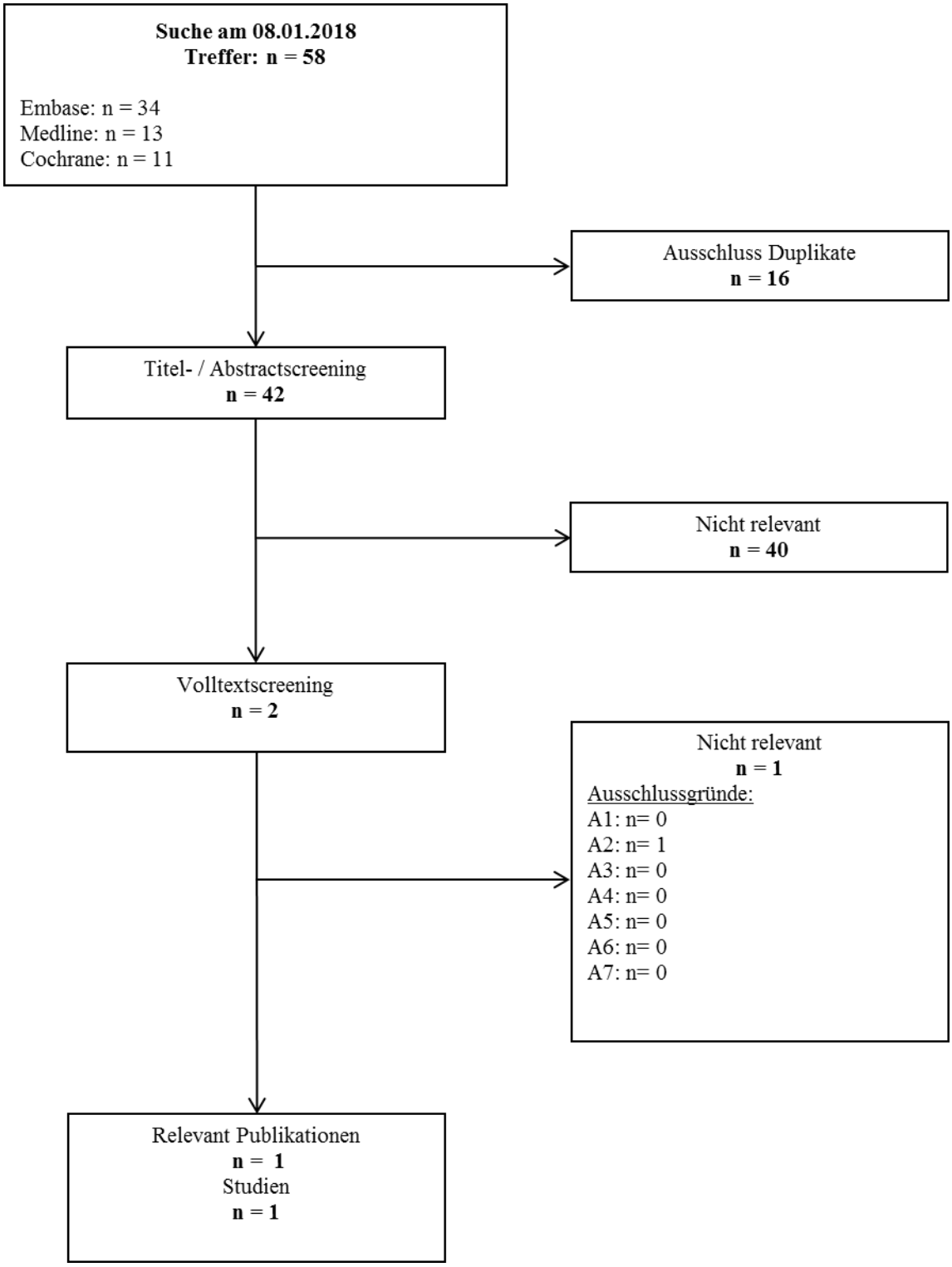


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Selektion Letermovir gegen Placebo).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-8) 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.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MK-8228-001 (NCT 02137772)	clinicaltrials.gov (34) EU-CTR (35) ICTRP (36, 37)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU-Clinical Trial Registry; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

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 08. Januar 2018

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
MK-8228-001	ja	ja	nein	ja (38)	ja (34-37)	ja (39)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MK-8228-001	RCT Placebokontrolliert Phase III Doppelblind Parallel Multizentrisch	Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT	Letermovir (N = 376) Placebo (N = 194)	Screening[a]: Maximal 5 Tage vor Therapiebeginn Randomisierung: Innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation Behandlung[b]: Prophylaxe mit Letermovir oder Placebo bis Woche 14 nach Transplantation Nachbeobachtung: Geplante Nachbeobachtungen fanden zu drei Zeitpunkten statt: - Woche 16 nach Transplantation - Woche 24 nach Transplantation - Woche 48 nach Transplantation	67 Zentren in 20 Ländern: Österreich Belgien Brasilien Kanada Finnland Frankreich Deutschland Italien Japan Korea Litauen Neuseeland Peru Polen Rumänien Spanien Schweden Türkei Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten	Primärer Endpunkt: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation Sekundäre Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Unerwünschte Ereignisse, Gesundheits-bezogene Lebensqualität.

a: Die Patienten wurden 15 Tage vor Transplantation bis 28 Tage nach Transplantation gescreent. Die Ergebnisse des Screenings mussten innerhalb von 5 Tagen vor dem geplanten Tag der Randomisierung vorliegen. Plasmaproben wurden anhand der CMV-DNA-PCR Methode auf CMV-Virämie getestet (beim anfänglichen Screening genügte der Nachweis des Nicht-Vorliegens einer CMV-Virämie durch ein lokales Labor). Falls kein Nachweis der Virämie erfolgte, wurden die Patienten bis zum Tag der Randomisierung (Tag 1) einmal wöchentlich von einem Zentrallabor anhand der CMV-DNA-PCR Untersuchung getestet.

b: Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen (dies entspricht Woche 14 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 28 Tage nach Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach Transplantation).

CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; N: Gesamtzahl der Patienten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie	**Letermovir**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MK-8228-001	72-101 Tage Beginn: zwischen dem Tag der Transplantation und Tag 28 nach Transplantation Ende: Tag 100 nach Transplantation	72-101 Tage Beginn: zwischen dem Tag der Transplantation und Tag 28 nach Transplantation Ende: Tag 100 nach Transplantation	Die Einleitung einer zusätzlichen präemptiven CMV-Behandlung basiert auf einer dokumentierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Patienten
	Letermovir 480 mg täglich; Letermovir 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe einer CsA-haltigen GvHD Prophylaxe	Placebo	
	oral oder intravenös	oral oder intravenös	
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin A			

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

Charakteristikum	**Studie: MK-8228-001**[a]	
	Letermovir N[b]=325	**Placebo** N[b]=170
Geschlecht, n (%)		
Männlich	176 (54,2)	104 (61,2)
Weiblich	149 (45,8)	66 (38,8)
Alter, n (%)		
< 54 Jahre alt	157 (48,3)	76 (44,7)
≥ 54 Jahre	168 (51,7)	94 (55,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	51,4 (13,1)	51,9 (13,8)
Median [Min; Max]	54,0 [18,0; 75,0]	55,0 [19,0; 76,0]
BMI (Kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	26,5 (5,2)	25,8 (5,0)
Median [Min; Max]	25,6 [17,0; 49,0]	25,3 [16,8; 44,7]
Hautfarbe[c], n(%)		
Weiß	268 (82,5)	148 (87,1)
Nicht-Weiß	57 (17,5)	22 (12,9)
Ethnizität[d], n (%)		
Spanisch oder Lateinamerikanisch	24 (7,4)	10 (5,9)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	301 (92,6)	160 (94,1)
Region, n (%)		

Charakteristikum	Studie: MK-8228-001[a]	
	Letermovir N[b]=325	**Placebo** N[b]=170
Asien-Pazifik	31 (9,5)	7 (4,1)
Lateinamerika	4 (1,2)	2 (1,2)
Europa	161 (49,5)	87 (51,2)
Nordamerika	129 (39,7)	74 (43,5)
Region, n (%)		
Deutschland	21 (6,5)	10 (5,9)
Rest der Welt	304 (93,5)	160 (94,1)
Risikostratum, n (%)		
Sehr hohes Risiko	102 (31,4)	45 (26,5)
Hohes Risiko	223 (68,6)	125 (73,5)
Patienten mit Engraftment zu Studienbeginn[e], n (%)		
Ja	103 (31,7)	63 (37,1)
Nein	219 (67,4)	105 (61,8)
n.a.	3 (0,9)	2 (1,2)
Immunsuppressiva[f], n (%)		
Cyclosporin A	162 (49,8)	90 (52,9)
Andere	163 (50,2)	78 (45,9)
CMV-DNA zu Behandlungsbeginn, n (%)		
Nachgewiesen	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht nachgewiesen	325 (100,0)	170 (100,0)
Hauptgrund für die Transplantation, n (%)		
akute lymphatische Leukaemie	26 (8,0)	14 (8,2)
akute myeloische Leukaemie	127 (39,1)	60 (35,3)
Anaemie aplastisch	7 (2,2)	10 (5,9)
chronische lymphatische Leukaemie	10 (3,1)	4 (2,4)
Chronisch-myeloische Leukämie	17 (5,2)	6 (3,5)
Lymphom	37 (11,4)	24 (14,1)
myelodysplastisches Syndrom	57 (17,5)	22 (12,9)
Myelofibrose	9 (2,8)	6 (3,5)
Plasmazellenmyelom	11 (3,4)	9 (5,3)
Andere	24 (7,4)	15 (8,8)
CMV-Serostatus des Spenders, n (%)		
Positiv	200 (61,5)	98 (57,6)
Negativ	122 (37,5)	72 (42,4)
Unbekannt	3 (0,9)	0 (0,0)
Spendertyp		
Verwandte Spender mit Übereinstimmung	108 (33,2)	58 (34,1)
Nicht-verwandte Spender mit Übereinstimmung	52 (16,0)	18 (10,6)
Verwandte Spender mit Nicht-Übereinstimmung	122 (37,5)	70 (41,2)
Nicht-verwandte Spender mit Nicht-Übereinstimmung	43 (13,2)	24 (14,1)
Stammzellquelle		
Periphäres Blut	241 (74,2)	117 (68,8)
Knochenmark	72 (22,2)	43 (25,3)
Nabelschnurblut	12 (3,7)	10 (5,9)

Charakteristikum	Studie: MK-8228-001[a]	
	Letermovir N[b]=325	**Placebo** N[b]=170
Konditionierung		
Myeloablativ	154 (47,4)	85 (50,0)
Konditionierung mit reduzierter Intensität	86 (26,5)	48 (28,2)
Nicht myeloablativ	85 (26,2)	37 (21,8)
Akute GvHD zu Studienbeginn[g], n (%)		
Ja	1 (0,3)	1 (0,6)
Nein	324 (99,7)	169 (99,4)
Fehlende Werte	0 (0,0)	0 (0,0)
Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung, n (%)		
< 2 Wochen	215 (66,2)	111 (65,3)
≥ 2 Wochen	110 (33,8)	59 (34,7)
Tage von der Transplantation bis zur Randomisierung (Wochen)		
Mittelwert (SD)	10,9 (8,3)	11,2 (8,5)
Median [Min; Max]	8,0 [0,0; 28,0]	9,0 [0,0; 28,0]

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Die Gruppe der Nicht-Weißen beinhaltet auch jene Patienten mit fehlenden Werte

d: Die Gruppe der nicht Spanisch oder Lateinamerikanischen beinhaltet auch jene Patienten mit fehlenden Werten und unbekannter Ethnizität

e: Wenn der Status des Engraftments eines Patienten zu Studienbeginn unbekannt ist, der Zeitpunkt für Engraftment jedoch im Nachhinein dokumentiert wurde, wurde als Engraftment Status bei Studienbeginn ein 'nein' notiert. Die absolute Anzahl an Neutrophilen des Patienten lag aufgrund des aufbereiteten Dosisregims zu keinem Zeitpunkt nach der Transplantation unter 500/mm^3

f: Patienten wurden zur 'Cyclosporin A Gruppe' gezählt, wenn sie während der Behandlungsphase CsA entweder alleine oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Patienten in der 'Andere Gruppe' erhielten irgendein anderes Immunsuppressivum (Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Ieflunomide, Mycophenolate) außer CsA.

g: ≥ Grad 2

BMI: Body-Mass-Index; CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; n.a.: nicht anwendbar; SD: Standard Abweichung.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Placebo bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT.

Wie in Tabelle 4-13 beschrieben erfolgte der Beginn der Prophylaxe mit Letermovir innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach Transplantation. Die Behandlungsdauer betrug 10-14 Wochen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Studienmedikation. Falls die erste Studienmedikation am Tag der Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 14 Wochen bzw. 101 Tage (dies entspricht Woche 14 nach Transplantation). Falls die erste Studienmedikation 28 Tage nach Stammzelltransplantation verabreicht wurde, betrug die Behandlungsdauer 10 Wochen bzw. 72 Tage (dies entspricht ebenfalls Woche 14 nach Transplantation). Die Nachbeobachtungszeit der Sicherheitsendpunkte betrug 2 Wochen nach Behandlungsende und endete folglich zu Woche 16, die

Wirksamkeitsendpunkte wurden nach Behandlungsende 10 weitere Wochen erhoben (dies entspricht Woche 24 nach Transplantation), die Nachbeobachtungszeit ausgewählter Sicherheitsendpunkte (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) sowie ausgewählter exploratorischer Endpunkte betrug insgesamt 34 Wochen und endete entsprechend zu Woche 48 (siehe auch Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Definition der Studienzeitpunkte

Behandlungsphase	**Zeitpunkt laut Protokoll**	**Relative Zeitspanne (Tage)[a]**	**Zeitpunkt laut Dossier**	**Kurzbezeichnung des Zeitpunkts im Dossier**
Vor Behandlung	Tag der Transplantation	≤1		
Baseline/Studienbeginn	Tag der Randomisierung (Tag 1)	≥1 bis ≤28	Behandlungsbeginn (Tag 1)	Baseline
Behandlungsende	Behandlungswoche 10-14	≥92 bis ≤105	Woche 14 nach Transplantation	Behandlungsende (Woche 14)
Nachbeobachtung 0[b]	Woche 16	≥106 bis ≤119	Woche 16 nach Transplantation	Woche 16
Nachbeobachtung 1	Woche 24	≥155 bis ≤182	Woche 24 nach Transplantation	Woche 24
Nachbeobachtung 2	Woche 48	≥323	Woche 48 nach Transplantation	Woche 48
Nachbeobachtung 3[c]	Woche 48	≥323	Woche 48 nach Transplantation	Post-Studie

a: Die relativen Tage werden ab dem Tag der Stammzelltransplantation gezählt.
b: Primärer Nachbeobachtungszeitraum für Sicherheitsendpunkte
c: Nachbeobachtungszeitraum für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Gesamtmortalität. Die Analyseform „Post-Studie“ enthält als Information auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben.

Trat während der Anwendung von Letermovir oder Placebo eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf, so wurde die Gabe der Studienmedikation eingestellt und eine PET oder eine Therapie zur Behandlung der CMV-Erkrankung eingeleitet. Hierfür war es zwingend erforderlich vor dem Einleiten der PET bzw. der CMV-Behandlung eine zu bestätigende Plasmaprobe zur CMV-DNA-PCR-Testung direkt an das Zentrallabor zu schicken. Wurde das positive Ergebnis für CMV-DNA durch das Zentrallabor bestätigt, so galt der primäre Endpunkt als erreicht. Falls das Ergebnis des Zentrallabors nicht zeitnah zur Verfügung stand und der Prüfarzt die Einleitung einer Anti-CMV-Therapie für angemessen hielt, konnte er einen lokalen Test durchführen, um eine Entscheidung im Hinblick auf das weitere Behandlungsvorgehen zu fällen. In diesem Fall wurde eine zweite Plasmaprobe zur Validierung des lokalen CMV-DNA-Nachweises an das Zentrallabor geschickt.

In der vorliegenden Studie wurden Schwellenwerte verwendetet, die verschiedene CMV-Risikogruppen berücksichtigen. Die Definition für Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko für eine CMV-Reaktivierung ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Hierfür wurde das Standardverfahren des Fred-Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) herangezogen (40):

<u>Während der Behandlungsphase (bis Woche 14 nach Transplantation)</u>

- Patienten mit sehr hohem Risiko: virale DNA ≥150 Kopien/ml
- Patienten mit hohem Risiko: virale DNA >300 Kopien/ml

Nach Behandlungsphase (nach Woche 14 nach Transplantation*)*

- Patienten mit sehr hohem Risiko: virale DNA >300 Kopien/ml
- Patienten mit hohem Risiko: virale DNA >300 Kopien/ml

Das mittlere Alter der Patienten betrug 51,4 Jahre im Letermovir-Arm und 51,9 Jahre im Placebo-Arm. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten erhielt während der Behandlungsphase das Immunsuppressivum Cyclosporin A (49,8 % im Letermovir-Arm und 52,9 % im Placebo-Arm). Bei diesen Patienten wurden statt 480 mg nur 240 mg Letermovir verabreicht. Bei 12,9 % der Patienten im Letermovir-Arm und 11,5 % der Patienten im Placebo-Arm war zu Behandlungsbeginn CMV-DNA nachweisbar. Die Studienarme waren hinsichtlich der primären Ursache für die Durchführung der Stammzelltransplantation vergleichbar. Hauptgrund für die Stammzelltransplantation war in beiden Studienarmen bei der Mehrzahl der Patienten das Vorliegen einer Leukämie. Die Patientencharakteristika sind in ihrer Gesamtheit in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der Studie MK-8228-001 aufgrund der Eigenschaften der untersuchten Patientenpopulation, des Studiendesigns und dem Einleiten einer PET bzw. CMV-Therapie bei Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Reaktivierung auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MK-8228-001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie MK-8228-001 wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Patienten wurden stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1). Die Patienten und Behandler waren während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase verblindet. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
MK-8228-001	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Zur Beurteilung der Mortalität werden die **Gesamtmortalität** und die **CMV-assoziierte Mortalität** dargestellt. Es handelt sich um explorative Endpunkte. Die **Gesamtmortalität** ist definiert als Anzahl und Anteil der Todesfälle vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Behandlungsende (Woche 14), bis Woche 24 nach Transplantation sowie bis Woche 48 nach Transplantation. Zusätzlich wird die Zeit bis zum Ereignis Tod erfasst. Die **CMV-assoziierte Mortalität** ist definiert als Anzahl und Anteil der Todesfälle aller Patienten, die den primären Endpunkt „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ erreicht haben, vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Behandlungsende (Woche 14), bis Woche 24 nach Transplantation sowie bis Woche 48 nach Transplantation. Zusätzlich wird die Zeit bis zum Ereignis CMV-assoziierter Tod erfasst.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität 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
MK-8228-001						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja[a]	ja	niedrig
CMV-assoziierte Mortalität	niedrig	ja	ja	ja[a]	ja	niedrig

a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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.

Gesamtmortalität

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Gesamtmortalität	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlungsende (Woche 14)	325	17 (5,2)	170	12 (7,1)	0,71 [0,35; 1,44]	0,343
24 Wochen nach Transplantation	325	32 (9,8)	170	27 (15,9)	0,60 [0,38; 0,97]	0,037
48 Wochen nach Transplantation	325	61 (18,8)	170	40 (23,5)	0,78 [0,55; 1,11]	0,167

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

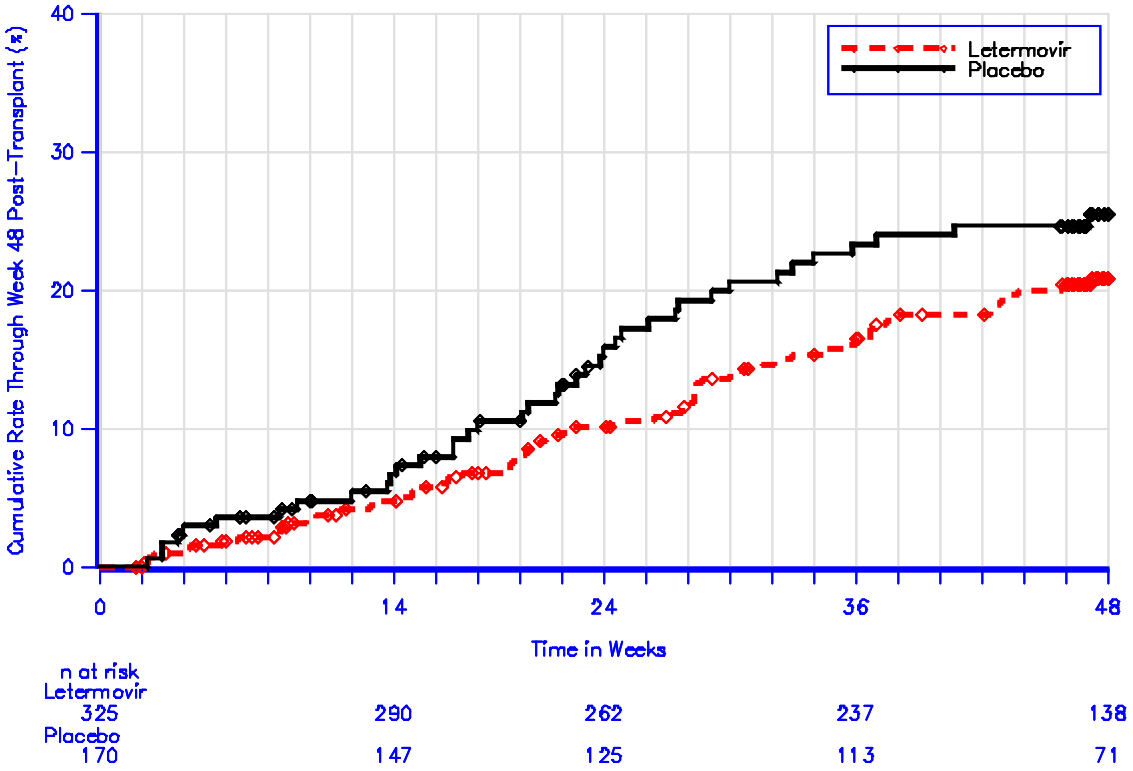
Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Gesamtmortalität	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
KI: Konfidenzintervall.						

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein numerischer Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo. Die Analyse der Gesamtmortalität zu Woche 24 zeigt ein RR von 0,60 zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo. Der Anteil an verstorbenen Patienten ist unter Anwendung von Letermovir zu Woche 24 statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo (9,8 % vs. 15,9 %; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; p = 0,037) (Tabelle 4-20). 48 Wochen nach Transplantation ist ein numerischer Vorteil der Gesamtmortalität im Letermovir-Arm gegenüber dem Placebo-Arm zu beobachten (18,8 % vs. 23,5 %).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Gesamtmortalität	325	61 (18,8)	Not reached [-; -]	170	40 (23,5)	Not reached [52,6; -]	0,73 [0,49; 1,09]	0,124
a: Datenschnitt: 24. Januar 2017 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS) c: Kaplan-Meier-Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) KI: Konfidenzintervall.								

Der Verlauf der KM-Kurve bestätigt den klaren numerischen Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo (HR = 0,73; 95 %-KI: [0,49; 1,09]; p = 0,124) (Tabelle 4-21 und Abbildung 4-2). Betrachtet man darüber hinaus alle Patienten, die mindestens einmal Letermovir erhalten haben (ASaT Population), werden auch hier die positiven Effekte einer Prophylaxe mit Letermovir auf die Gesamtmortalität bestätigt (41).



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001

Gesamtmortalität post-Studie

Im Nachgang zurStudie MK-8228-001 wurden zusätzliche Analysen zur Gesamtmortalität durchgeführt, die auch diejenigen Patienten beinhalten, die frühzeitig aus der Studien ausgeschieden sind.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (post-Studie Analyse) zu Woche 24 nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse)

Studie: PN001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Zeit bis zur Gesamtmortalität an Woche 24 inklusive Todesfälle post-Studie	325	40 (12,3)	Not reached [-; -]	170	32 (18,8)	Not reached [-; -]	0,62 [0,39; 0,98]	0,042

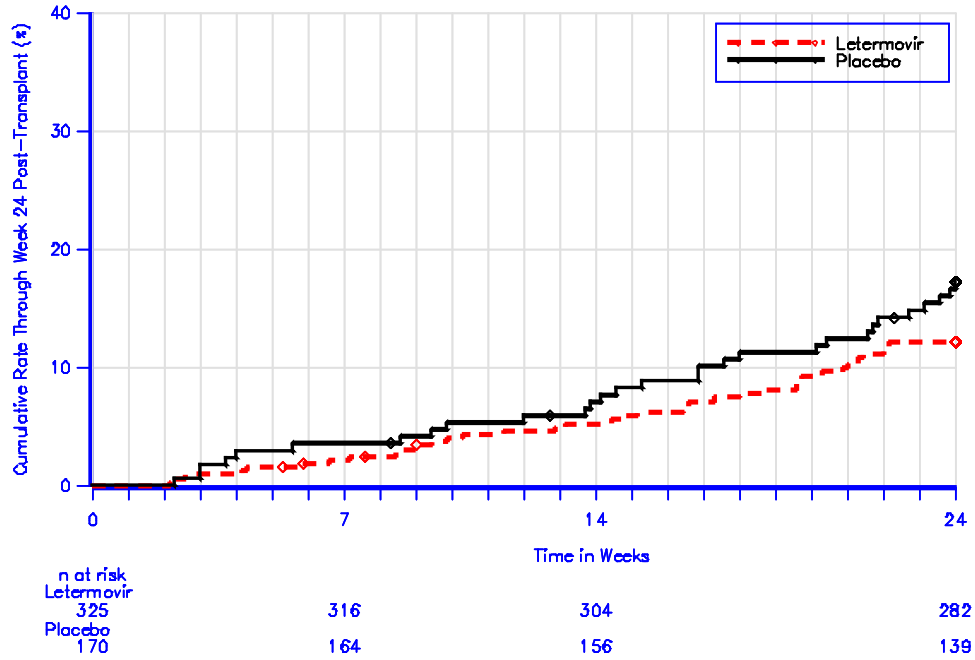
a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

Studie: PN001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Post-Studie Informationen beinhalten auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben KI: Konfidenzintervall.								

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität (post-Studie Analyse) zu Woche 48 nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse)

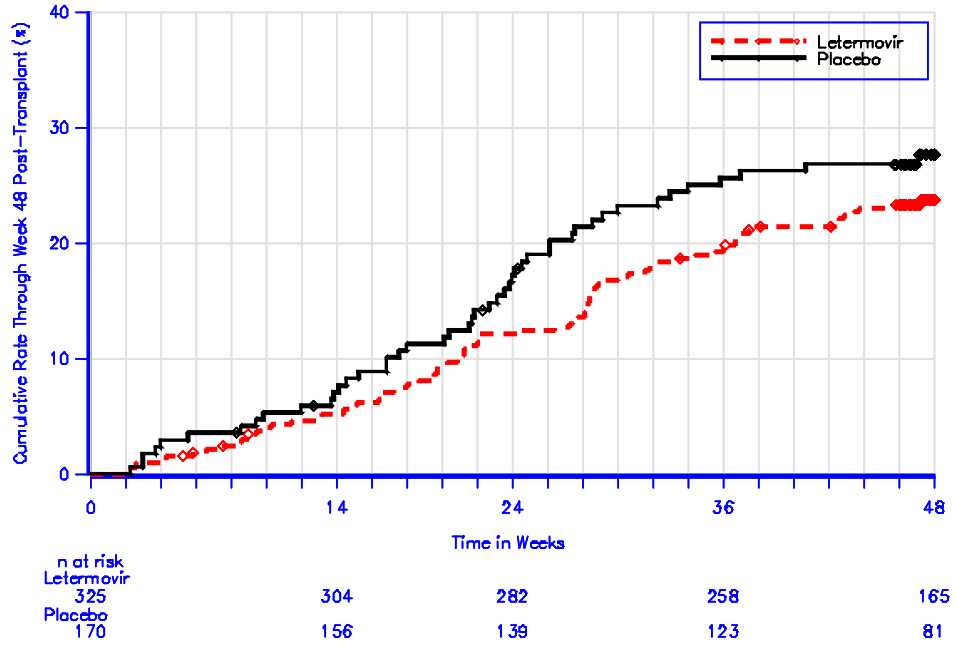
Studie: PN001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Zeit bis zur Gesamtmortalität inklusive Todesfälle post-Studie	325	76 (23,4)	Not reached [-; -]	170	46 (27,1)	Not reached [-; -]	0,79 [0,55; 1,14]	0,214
a: Datenschnitt: 24. Januar 2017 b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS) c: Kaplan-Meier-Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) Post-Studie Informationen beinhalten auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben KI: Konfidenzintervall.								

Die Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität post-Studie sind konsistent zu den Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität. Zu Woche 24 nach Transplantation sind unter Letermovir signifikant weniger Patienten gestorben als unter Placebo [HR = 0,62; 95 %-KI: [0,39; 0,98]; p = 0,042] (Tabelle 4-22 und Abbildung 4-3). Dieses substantiell besser Ergebnis zugunsten von Letermovir wird für die Gesamtmortalität post-Studie zu Woche 48 erhalten mit einem nominellen Vorteil für Letermovir gegenüber Placebo [HR = 0,79; 95 %-KI: [0,55; 1,14]; p = 0,214] (Tabelle 4-23 und Abbildung 4-4).



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität post-Studie (Woche 24 nach Transplantation) der Studie MK-8228-001



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtmortalität post-Studie (Woche 48 nach Transplantation) der Studie MK-8228-001

CMV-assoziierte Mortalität

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
CMV-assoziierte Mortalität	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlungsende (Woche 14)	325	1 (0,3)	170	3 (1,8)	0,15 [0,02; 1,21]	0,075
24 Wochen nach Transplantation	325	3 (0,9)	170	14 (8,2)	0,11 [0,04; 0,29]	< 0,001
48 Wochen nach Transplantation	325	9 (2,8)	170	23 (13,5)	0,19 [0,09; 0,41]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität zeigt sich zu Woche 24 und zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (p < 0,001). (Tabelle 4-24). Der Anteil an CMV-assoziierter Mortalität liegt zu Woche 48 bei 2,8 % im Letermovir-Arm und bei 13,5 % im Placebo-Arm. Es ergibt sich ein RR von 0,19 (95 %-KI: [0,09; 0,41]; p < 0,001). Der Verlauf der KM-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der CMV-assoziierten Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo (HR = 0,18; 95 %-KI: [0,08; 0,39]; p < 0,001] (Tabelle 4-25 und Abbildung 4-5). Der statistisch signifikante Vorteil der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt einer Prophylaxe mit Letermovir auf die Gesamtmortalität bei.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
CMV-assoziierte Mortalität	325	9 (2,8)	Not reached [-; -]	170	23 (13,5)	Not reached [52,6; -]	0,18 [0,08; 0,39]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

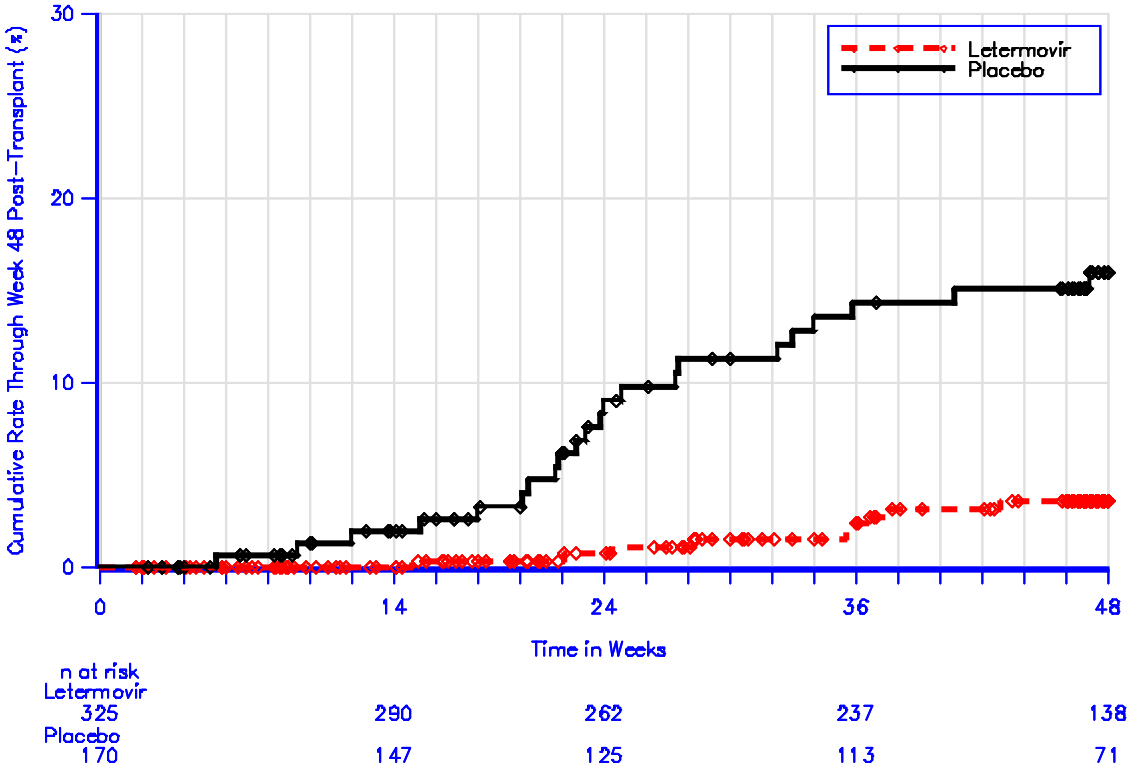
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für CMV-assoziierte Mortalität der Studie MK-8228-001

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Der kombinierte Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion war der primäre Endpunkt der Studie und ist definiert als das Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: • Auftreten einer CMV-Organerkrankung ODER • Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung gestützt auf eine dokumentierte CMV-Virämie und den klinischen Gesundheitszustand des Patienten. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen bis zum Behandlungsende (Woche 14) bzw. bis Woche 24 nach Transplantation mindestens eines der genannten Ereignisse auftrat. Ergänzend werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes zu Behandlungsende (Woche 14) und bis Woche 24 nach Transplantation dargestellt. Der Endpunkt Auftreten einer CMV-Organerkrankung wird zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation dargestellt. Die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion und die Zeit bis zum Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung wurden bis Woche 24 nach Transplantation erfasst, die Zeit bis Auftreten einer CMV-Organerkrankung wurde bis Woche 48 nach Transplantation erfasst. Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurden fehlende Werte nach dem Non-Completer=Failure (NC=F) -Ansatz ersetzt. Failures (Versager) waren definiert als alle Patienten, bei denen eine PET eingeleitet wurde, Patienten, bei denen eine CMV-Organerkrankung auftrat, Studienabbrecher oder Patienten, für die eine Messung bis Woche 24 fehlte. Zusätzlich werden auch die Daten der Patienten präsentiert, für die tatsächlich das Ereignis „Klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ dokumentiert wurde (ohne Studienabbrecher und Patienten mit fehlenden Werten).

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion 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
MK-8228-001	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
		Patienten mit Ereignis		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]	
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]
Behandlungsende (Woche 14)						
Versager[e]	325	62 (19,1)	170	85 (50,0)	0,38 [0,29; 0,49]	< 0,001
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325	25 (7,7)	170	67 (39,4)		
Einleiten einer PET	325	24 (7,4)	170	65 (38,2)		
CMV-Organerkrankung	325	1 (0,3)	170	2 (1,2)		
Studienabbruch vor Woche 14	325	33 (10,2)	170	16 (9,4)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 14	325	4 (1,2)	170	2 (1,2)		
24 Wochen nach Transplantation						
Versager[e]	325	122 (37,5)	170	103 (60,6)	0,61 [0,51; 0,74]	< 0,001
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325	57 (17,5)	170	71 (41,8)		
Einleiten einer PET	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)		
CMV-Organerkrankung	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)		
Studienabbruch vor Woche 24	325	56 (17,2)	170	27 (15,9)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 24	325	9 (2,8)	170	5 (2,9)		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patienten, die eine klinisch signifikante CMV-Infektion entwickeln oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Die einzelnen Versager-Kategorien schließen sich gegenseitig aus

CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: präemptive Therapie

Der Anteil der Patienten mit Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist sowohl zu Behandlungsende als auch zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo (Tabelle 4-28). Der Anteil an Patienten, der nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwies liegt zu Woche 24 bei

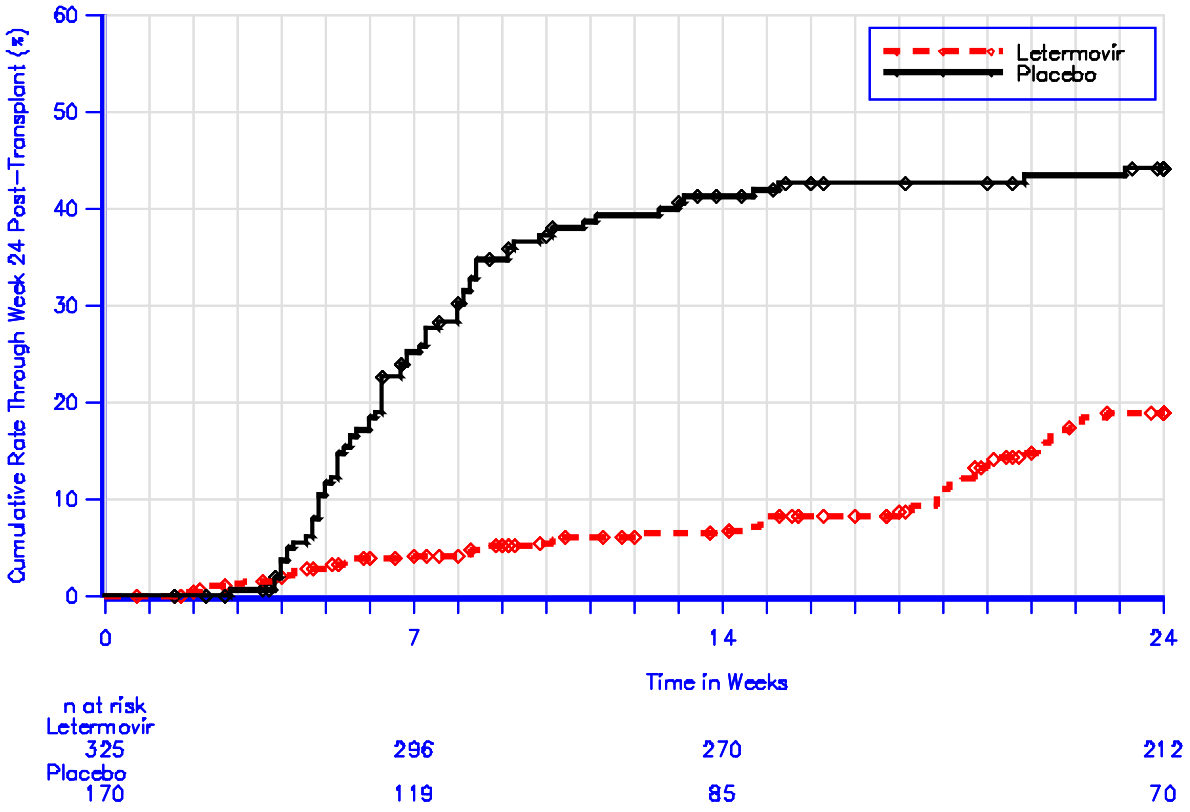
37,5 % bzw. 60,6 %. Es ergibt sich ein RR von 0,61 (95 %-KI: [0,51; 0,74]; p < 0,001). Betrachtet man nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion - also ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte - so liegt der Anteil an Patienten, die nach einer Anwendung von Letermovir bzw. Placebo eine Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aufwiesen bei 17,5 % (57 Ereignisse) bzw. 41,8 % (71 Ereignisse). Insgesamt sind 52 der 57 Ereignisse des kombinierten Endpunkts im Letermovir-Arm und 68 der 71 Ereignisse im Placebo-Arm auf die Einleitung einer PET zurückzuführen. Die Analyse der Zeit bis zum Eintreten einer Klinisch bedeutsamen CMV-Infektion bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo (HR = 0,29; [95 %-KI]: [0,21; 0,42]; p < 0,001) (Tabelle 4-29 und Abbildung 4-6).

Eine zusätzliche Analyse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde auf Basis der ASaT Population durchgeführt. Auch diese Analyse bestätigt die Ergebnisse zum primären Endpunkt und zeigt zu Woche 24 nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo (HR = 0,32; [95 %-KI]: [0,24; 0,44]; p < 0,001) (Tabelle 4-30 und Abbildung 4-7).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	325	57 (17,5)	Not reached [-; -]	170	71 (41,8)	Not reached [14,7; -]	0,29 [0,21; 0,42]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus ; KI: Konfidenzintervall.



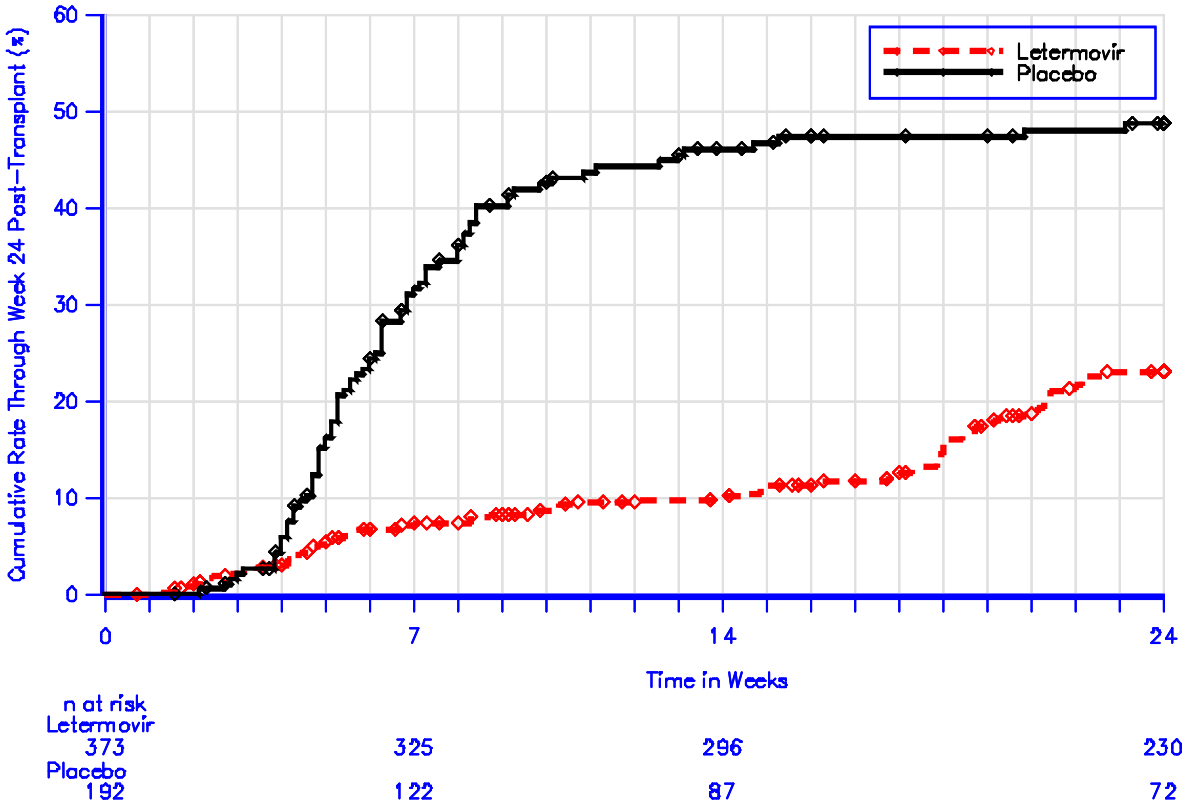
Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der ASaT Population (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24)

Studie: PN001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	373	79 (21,2)	Not reached [-; -]	192	88 (45,8)	Not reached [9,9; -]	0,32 [0,24; 0,44]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion auf Basis der ASaT Population der Studie MK-8228-001

Tabelle 4-31: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für das Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
		Patienten mit Ereignis		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]	
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]
Behandlungsende (Woche 14)						
Versager[e]	325	61 (18,8)	170	84 (49,4)	0,38 [0,29; 0,49]	< 0,001
Einleiten einer PET	325	24 (7,4)	170	65 (38,2)		
Studienabbruch vor Woche 14	325	33 (10,2)	170	17 (10,0)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 14	325	4 (1,2)	170	2 (1,2)		
24 Wochen nach Transplantation						
Versager[e]	325	119 (36,6)	170	101 (59,4)	0,61 [0,50; 0,74]	< 0,001
Einleiten einer PET	325	52 (16,0)	170	68 (40,0)		
Studienabbruch vor Woche 24	325	57 (17,5)	170	28 (16,5)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 24	325	10 (3,1)	170	5 (2,9)		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patienten, die eine eine präemptive Therapie (PET) erhalten haben oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Die einzelnen Versager-Kategorien schließen sich gegenseitig aus

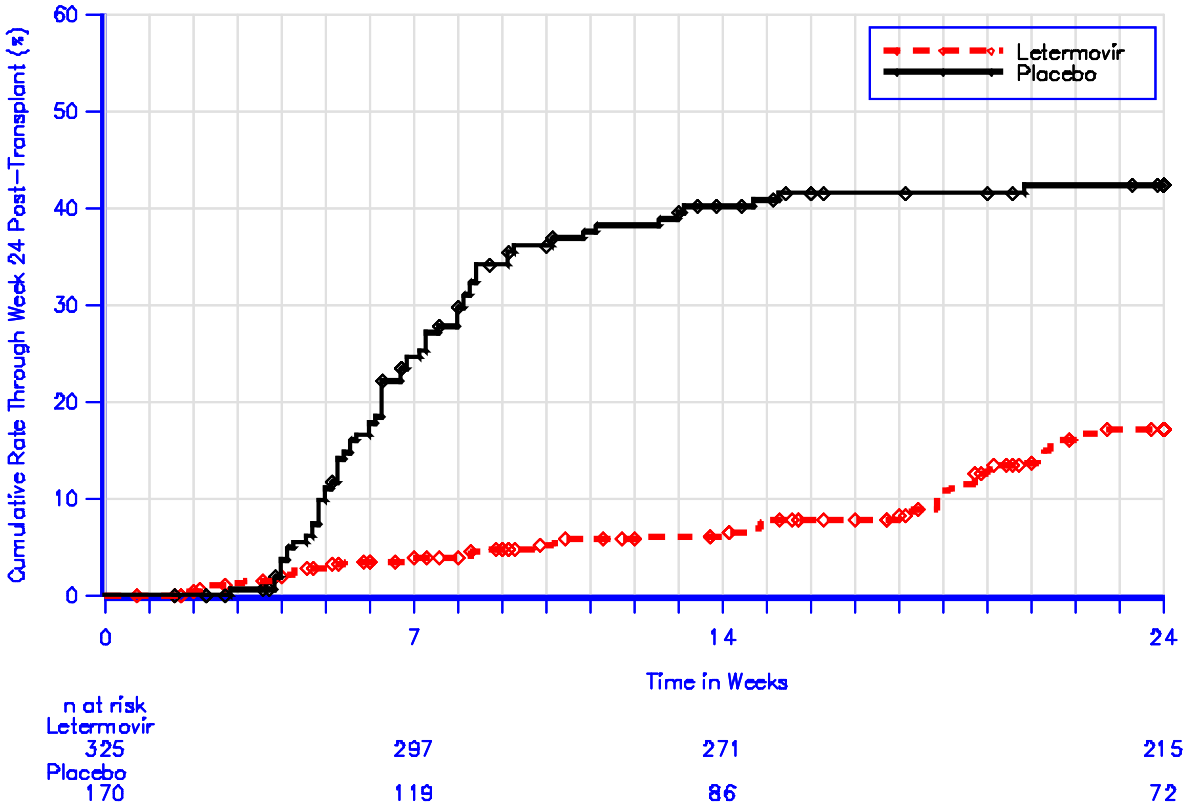
CMV: Cytomegalievirus; PET: Präemptive Therapie..

Der Anteil der Patienten, bei denen in Folge einer dokumentierten CMV-Virämie eine PET eingeleitet wurde, ist zu Woche 24 unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 4-31). 24 Wochen nach Transplantation wurde bei 36,6 % der Patienten unter Letermovir und 59,4 % der Patienten unter Placebo eine PET eingeleitet. Es ergibt sich ein RR von 0,61 (95 %-KI: [0,50; 0,74]; $p < 0,001$]). Betrachtet man nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse mit Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion - also ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte - so liegt der Anteil an Patienten, bei denen eine PET eingeleitet wurde bei 16,0 % (52 Ereignisse) bzw. 40,0 % (68 Ereignisse). Die Analyse der Zeit bis zum Einleiten einer PET bestätigt die Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo (HR = 0,28; [95 %-KI]: [0,19; 0,40]; $p < 0,001$] (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-8).

Tabelle 4-32: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für die Analyse der Zeit bis zum Einleiten einer PET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Einleiten einer PET	325	52 (16,0)	Not reached [-; -]	170	68 (40,0)	Not reached [20,9; -]	0,28 [0,19; 0,40]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall; PET: präemptive Therapie..



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Einleiten einer PET der Studie MK-8228-001

Tabelle 4-33: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für das Auftreten einer CMV-Organerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
		Patienten mit Ereignis		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]	
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]
Behandlungsende (Woche 14)						
Versager[e]	325	41 (12,6)	170	27 (15,9)	0,79 [0,51; 1,23]	0,301
CMV-Organerkrankung	325	1 (0,3)	170	2 (1,2)		
Studienabbruch vor Woche 14	325	35 (10,8)	170	20 (11,8)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 14	325	5 (1,5)	170	5 (2,9)		
24 Wochen nach Transplantation						
Versager[e]	325	76 (23,4)	170	50 (29,4)	0,79 [0,59; 1,07]	0,135
CMV-Organerkrankung	325	5 (1,5)	170	3 (1,8)		
Studienabbruch vor Woche 24	325	61 (18,8)	170	38 (22,4)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 24	325	10 (3,1)	170	9 (5,3)		
48 Wochen nach Transplantation						
Versager[e]	325	120 (36,9)	170	68 (40,0)	0,91 [0,72; 1,15]	0,438
CMV-Organerkrankung	325	8 (2,5)	170	6 (3,5)		
Studienabbruch vor Woche 48	325	100 (30,8)	170	57 (33,5)		
Fehlender Wert bei der Studienvisite zu Woche 48	325	12 (3,7)	170	5 (2,9)		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden. Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure (NC=F) Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patienten, die eine eine CMV-Organerkrankung entwickelt haben oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Die einzelnen Versager-Kategorien schließen sich gegenseitig aus

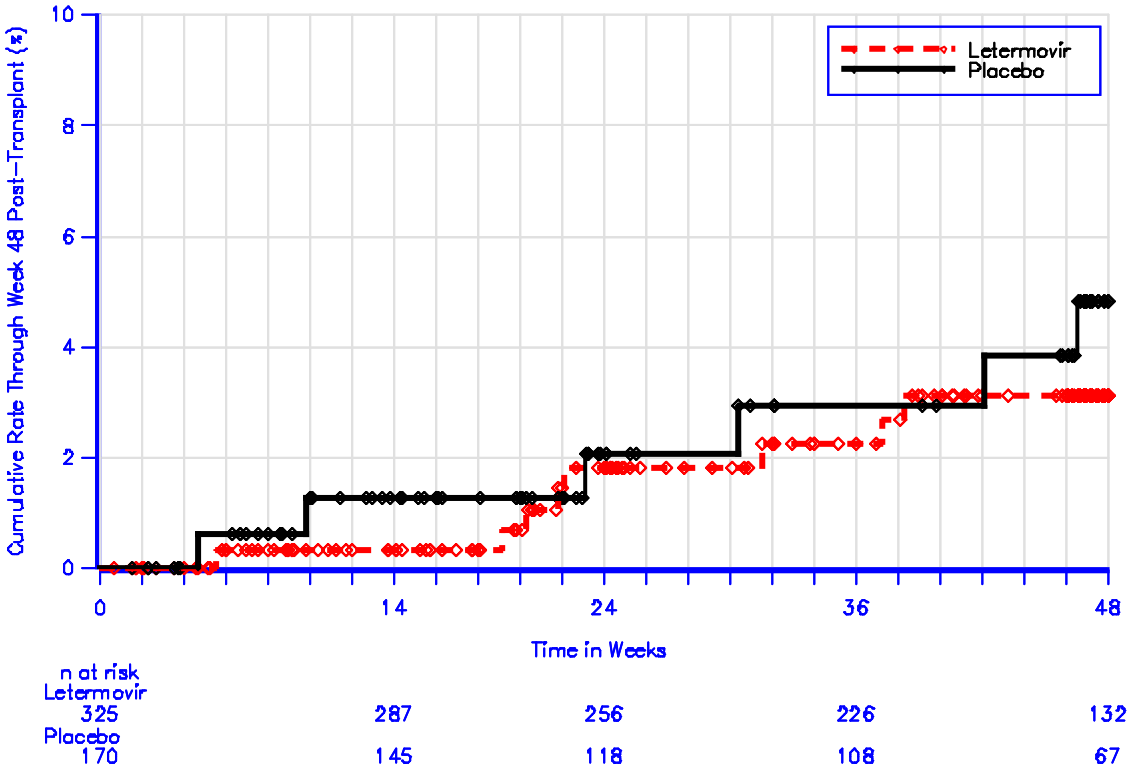
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall; PET: präemptive Therapie

Insgesamt traten in der Studie sehr wenige CMV-Erkrankungen auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo konnte nicht beobachtet werden. Zu Woche 24 lag der Anteil an Patienten mit CMV-Organerkrankung bei 23,4 % im Letermovir-Arm und 29,4 % im Placebo-Arm. Betrachtet man nur die tatsächlich eingetretenen Ereignisse einer CMV-Organerkrankung – also ohne Berücksichtigung der Studienabbrecher und fehlenden Werte – so liegt der Anteil an Patienten, die nach einer Prophylaxe mit Letermovir bzw. Placebo eine CMV-Organerkrankung aufwiesen bei 1,5 % im Letermovir-Arm bzw. 1,8 % im Placebo-Arm. 48 Wochen nach Transplantation lag der Anteil an Patienten mit CMV-Organerkrankung nach Anwendung von Letermovir bei 36,9 % und nach Anwendung von Placebo bei 40,0 %. Es ergibt sich ein RR von 0,91 (95 %-KI: [0,72; 1,15]; p = 0,438). Tatsächlich lag zu Woche 48 unter Anwendung von Letermovir lediglich bei 2,5 % der Patienten eine CMV-Organerkrankung vor, während im Placebo-Arm 3,5 % der Patienten betroffen waren. Die Ergebnisse werden durch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Organerkrankung bestätigt (HR = 0,65; [95 %-KI]: [0,22; 1,88]; p = 0,427) (Tabelle 4-34 und Abbildung 4-9).

Tabelle 4-34: Ergänzende Analysen: Ergebnisse für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Organerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 48)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
CMV-Organerkrankung	325	8 (2,5)	Not reached [-; -]	170	6 (3,5)	Not reached [-; -]	0,65 [0,22; 1,88]	0,427

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten einer CMV-Organerkrankung der Studie MK-8228-001

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.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.3 Bakterielle und fungale Infektionen – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Bakterielle und fungale Infektionen

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Der Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen ist definiert als das Auftreten einer opportunistischen Infektion von bakteriellem oder fungalem Ursprung. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen bis zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) bzw. Woche 24 nach Transplantation bzw. Woche 48 nach Transplantation eine bakterielle und fungale Infektion auftrat. Ab Behandlungsbeginn bis 16 Wochen nach Transplantation wurden bakterielle und fungale Infektionen als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Ab Woche 17 bis 48 Wochen nach Transplantation wurden bakterielle und fungale Infektionen nur dann als unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn es sich um therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder tödliche unerwünschte Ereignisse handelte. War dies nicht der Fall, so wurden sie als opportunisitische Infektionen dokumentiert.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen 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
MK-8228-001	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Bakterielle und fungale Infektionen	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlungsende (Woche 14)	325	78 (24,0)	170	38 (22,4)	1,04 [0,75; 1,46]	0,809
24 Wochen nach Transplantation	325	103 (31,7)	170	51 (30,0)	1,04 [0,78; 1,37]	0,807
48 Wochen nach Transplantation	325	112 (34,5)	170	55 (32,4)	1,05 [0,80; 1,36]	0,740

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.

Für das Auftreten von bakteriellen und fungalen Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation trat bei 34,5 % der Patienten im Letermovir-Arm und 32,4 % der Patienten im Placebo-Arm, ein entsprechendes Ereignis auf (RR = 1,05; 95 %-KI: [0,80; 1,36]; p = 0,740) (Tabelle 4-37). Die Ergebnisse sind konsistent über die drei Zeitpunkte der Datenerhebung hinweg.

4.3.1.3.1.4 Akute und chronische GvHD – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Akute und chronische GvHD

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Die GvHD gilt als akut, wenn sie vor Tag 100 nach Transplantation eingetreten ist oder wenn der Grad der GvHD erst nach Tag 100 nach Transplantation festgestellt wurde (im letzteren Fall bestätigte der Sponsor gemeinsam mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD akut war). Die GvHD gilt als chronisch, wenn sie nach Tag 100 nach Transplantation eingetreten ist oder wenn kein Grad der GvHD vor Tag 100 nach Transplantation festgestellt wurde (im letzteren Fall bestätigte der Sponsor gemeinsam mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD chronisch war). Die Operationalierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anteil einer akuten und/oder chronischen GvHD vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Behandlungsende (Woche 14) bzw. bis Woche 24 nach Transplantation bzw. bis Woche 48 nach Transplantation. Bis Woche 16 wurde der Endpunkt GvHD als Unerwünschtes Ereignis berichtet. Danach wurde eine GvHD nur dann als unerwünschtes Ereignis berichtet, wenn es sich um ein therapiebedingtes schwerwiegendes unerwünschte Ereignis oder ein tödliches unerwünschtes Ereignis handelte.
GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Akute und chronische GvHD 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
MK-8228-001	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und chronische GvHD der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Akute und chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Akute und chronische GvHD	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	128 (39,4)	170	71 (41,8)	0,93 [0,74; 1,16]	0,515
24 Wochen nach Transplantation	325	162 (49,8)	170	92 (54,1)	0,92 [0,77; 1,09]	0,333
48 Wochen nach Transplantation	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13]	0,653

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Akute und chronische GvHD zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurde für 58,5 % der Patienten im Letermovir-Arm und für 60,6 % der Patienten im Placebo-Arm eine akute oder chronische GvHD festgestellt (RR = 0,97; 95 %-KI: [0,83; 1,13]; p = 0,653) (Tabelle 4-40).

4.3.1.3.1.5 Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Die Operationalisierung des Endpunkts Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung erfolgt als Anteil der Patienten, bei denen bis Behandlungsende (Woche 14) bzw. bis Woche 24 nach Transplantation bzw. bis Woche 48 nach Transplantation eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung eingetreten ist.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung 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
MK-8228-001	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	2 (0,6)	170	12 (7,1)	0,10 [0,03; 0,32]	< 0,001
24 Wochen nach Transplantation	325	9 (2,8)	170	13 (7,6)	0,37 [0,16; 0,85]	0,020
48 Wochen nach Transplantation	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77]	0,009

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; KI: Konfidenzintervall.

Für den Anteil an Patienten mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. 48 Wochen nach Transplantation wurden lediglich 3,1 % der Patienten im Letermovir-Arm wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen. Im Vergleichsarm waren dies zum gleichen Zeitpunkt 8,8 % der Patienten. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Krankenhauswiedereinweisungen aufgrund einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung durch eine Prophylaxe mit Letermovir um 65 % (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77]; p = 0,009) (Tabelle 4-43).

4.3.1.3.1.6 Engraftment – RCT

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: Operationalisierung des Endpunkts Engraftment

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Der Begriff Engraftment beschreibt das Anwachsen der übertragenen Stammzellen bzw. des Transplantats. Der Endpunkt Engraftment ist definiert als die dokumentierte absolute Anzahl an Neutrophilen $\geq 500/mm^3$ an drei aufeinander folgenden Tagen. Die Operationalierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten mit Engraftment zu Behandlungsende (Woche 14) und zu Woche 24 nach Transplantation. Zusätzlich wird die Zeit bis zum Engraftment erfasst.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Engraftment 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
MK-8228-001	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a:ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-001 weicht die ASaT-Population nur geringfügig von der ITT-Population ab, (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; ASaT-Population: Letermovir-Arm = 373, Placebo-Arm = 192). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Engraftment	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlungsende (Woche 14)	373	358 (96,0)	192	180 (93,8)	1,02 [0,98; 1,07]	0,263
24 Wochen nach Transplantation	373	358 (96,0)	192	180 (93,8)	1,02 [0,98; 1,07]	0,263

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Anwendung von Letermovir im Vergleich zu Placebo. Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 betrugen die Inzidenzraten der Patienten mit Engraftment 96,0 % im Letermovir-Arm und 93,8 % im Placebo-Arm (RR = 1,02; 95 %-KI: [0,98; 1,07]; p = 0,263) (Tabelle 4-46). Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR = 0,91; 95 %-KI: [0,76; 1,09]; p = 0,298) (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-10). Unter Letermovir ist demnach keine negative Beeinflussung des Anwachsens der Stammzellen zu erwarten.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time to Event Analyse beinhaltet Ereignisse bis zu Woche 24)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Engraftment	373	358 (96,0)	2,6 [2,6; 2,7]	192	180 (93,8)	2,4 [2,3; 2,6]	0,91 [0,76; 1,09]	0,298

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

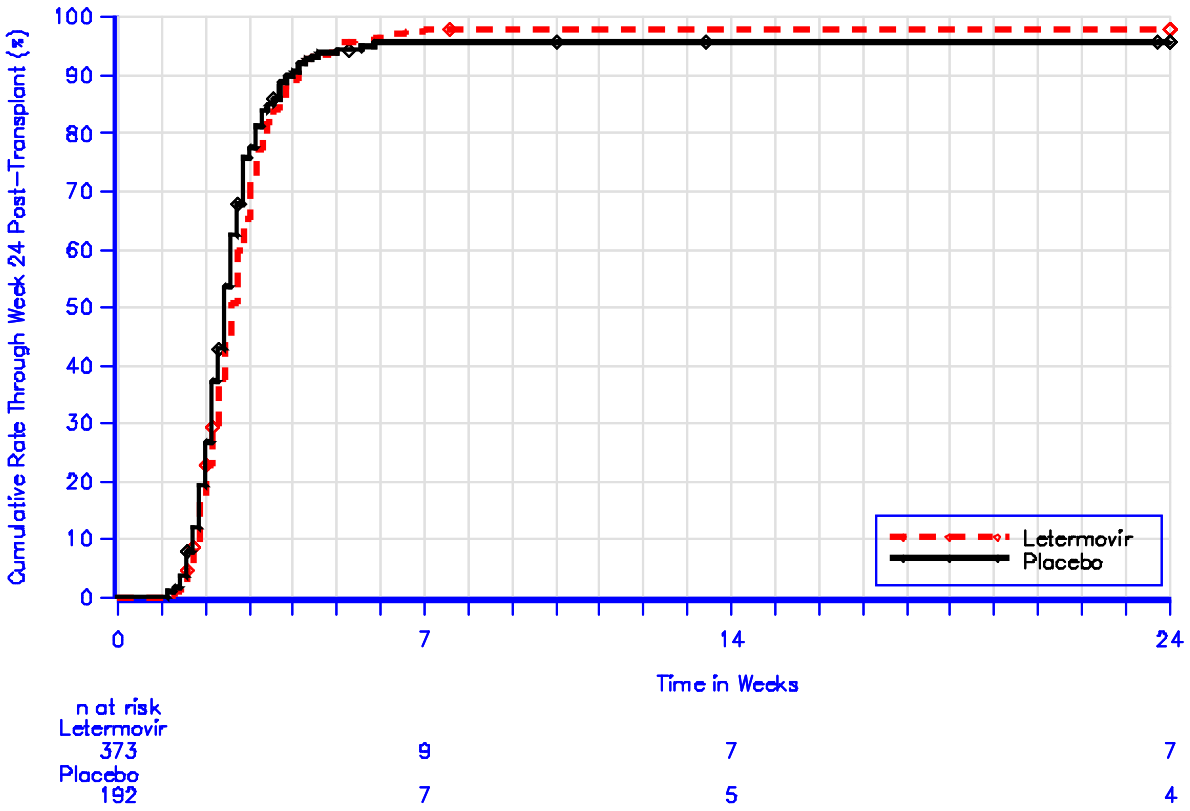
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)

c: Kaplan-Meier-Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Engraftment der Studie MK-8228-001

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die bis zu zwei Wochen nach der Behandlungsphase aufgetreten sind (Woche 16), und zusätzlich alle therapiebedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 48 nach Transplantation ausgewertet. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse • Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE betrachtet.
ASaT: All Subjects as Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: Systemorganklasse	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse 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
MK-8228-001						
UE gesamt	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch
SUE	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch
Therapiebedingte UE	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch
Therapiebedingte SUE	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch
UE nach Systemorgan-klasse	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein[b]	hoch

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie MK-8228-001 weicht die ASaT-Population nur geringfügig von der ITT-Population ab, (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; ASaT-Population: Letermovir-Arm = 373, Placebo-Arm = 192). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

b: Unterschiedliche Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001 wird als hoch bewertet, da die Beobachtungszeiten für die beiden Vergleichsarme unterschiedlich sind (Letermovir-Arm: 98 Tage im Median; Placebo-Arm: 69 Tage im Median). Aus diesem Grund wird ergänzend eine Auswertung nach zeitlichem Verlauf („Time-to-Event-Analyse“) als Sensitivitätsanalyse für statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Letermovir dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	373	365 (97,9)	192	192 (100,0)	0,22 [0,05; 0,94]	0,044

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt weist zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo auf. Fast alle Patienten, die in die Studie MK-8228-001 eingeschlossen wurden, hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Im Letermovir-Arm trat bis zu Woche 16 bei 97,9 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Der Anteil ist signifikant geringer als im Placebo-Arm. Hier trat bei jedem Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (Peto-OR = 0,22; 95 %-KI: [0,05; 0,94]; p = 0,044) (Tabelle 4-50).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	166 (44,5)	192	92 (47,9)	0,93 [0,77; 1,12]	0,450

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Der Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir und Placebo. Für 44,5 % der Patienten im Letermovir-Arm wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert im Vergleich zu 47,9 % der Patienten unter Placebo (RR = 0,93; 95 %-KI: [0,77; 1,12]; p = 0,450) (Tabelle 4-51).

Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	373	73 (19,6)	192	99 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse liegt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Prophylaxe mit Letermovir vor. Es brachen 19,6 % der Patienten im Letermovir-Arm die Studie frühzeitig ab, während dies bei 51,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, der Fall war. Das relative Risiko eines Studienabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse konnte somit um 62 % gesenkt werden (RR = 0,38, 95 %-KI [0,30; 0,49]; p < 0,001) (Tabelle 4-52).

Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	373	63 (16,9)	192	25 (13,0)	1,30 [0,84; 1,99]	0,268

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Der Endpunkt Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse zeigt zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir und Placebo. Für 16,9 % der Patienten im Letermovir-Arm wurde mindestens ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis dokumentiert im Vergleich zu 13,0 % der Patienten unter Placebo. (RR = 1,30; 95 %-KI: [0,84; 1,99]; p = 0,268) (Tabelle 4-53).

Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Behandlungsphase	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66]	0,447
24 Wochen nach Transplantation	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66]	0,447
48 Wochen nach Transplantation	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66]	0,447

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

Der Endpunkt Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16), 24 Wochen nach Transplantation und 48 Wochen nach Transplantation ausgewertet. Das Ergebnis ist über alle drei Zeitpunkte hinweg identisch und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir und Placebo. Der Anteil Patienten mit therapiebedingten SUE war bei Patienten im Letermovir-Arm mit 0,8 % nominell halb so hoch wie bei Patienten, die Placebo erhielten (1,6 %) (Peto-OR = 0,49; 95 %-KI: [0,09; 2,66]; p = 0,447) (Tabelle 4-54).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Für die Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Zusätzlich wird für statistisch signifikante Ereignisse zuungunsten von Letermovir eine Analyse nach zeitlichem Verlauf („Time-to-Event-Analyse“) durchgeführt, um aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	373	101 (27,1)	192	53 (27,6)	0,98 [0,74; 1,30]	0,908
Herzerkrankungen	373	49 (13,1)	192	13 (6,8)	1,94 [1,08; 3,49]	0,022
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	373	2 (0,5)	192	1 (0,5)	1,03 [0,09; 11,27]	> 0,999
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	373	17 (4,6)	192	3 (1,6)	2,92 [0,87; 9,83]	0,070
Endokrine Erkrankungen	373	6 (1,6)	192	0 (0,0)	4,61 [0,84; 25,16]	0,079
Augenerkrankungen	373	65 (17,4)	192	34 (17,7)	0,98 [0,68; 1,43]	0,955
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	373	268 (71,8)	192	133 (69,3)	1,04 [0,93; 1,16]	0,616
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	216 (57,9)	192	102 (53,1)	1,09 [0,93; 1,28]	0,323
Leber- und Gallenerkrankungen	373	22 (5,9)	192	15 (7,8)	0,75 [0,40; 1,42]	0,422
Erkrankungen des Immunsystems	373	156 (41,8)	192	81 (42,2)	0,99 [0,81; 1,22]	0,955
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	241 (64,6)	192	138 (71,9)	0,90 [0,80; 1,01]	0,086
Untersuchungen	373	138 (37,0)	192	62 (32,3)	1,15 [0,90; 1,46]	0,312
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	373	41 (11,0)	192	28 (14,6)	0,75 [0,48; 1,18]	0,239
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	373	136 (36,5)	192	66 (34,4)	1,06 [0,84; 1,34]	0,655
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	373	127 (34,0)	192	60 (31,3)	1,09 [0,85; 1,40]	0,598
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	373	39 (10,5)	192	18 (9,4)	1,12 [0,66; 1,90]	0,736
Erkrankungen des Nervensystems	373	139 (37,3)	192	66 (34,4)	1,08 [0,86; 1,37]	0,598
Psychiatrische Erkrankungen	373	76 (20,4)	192	31 (16,1)	1,26 [0,86; 1,84]	0,268
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	373	85 (22,8)	192	48 (25,0)	0,91 [0,67; 1,24]	0,616
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	373	31 (8,3)	192	11 (5,7)	1,45 [0,75; 2,82]	0,312
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	373	151 (40,5)	192	74 (38,5)	1,05 [0,85; 1,30]	0,736
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	373	189 (50,7)	192	85 (44,3)	1,14 [0,95; 1,38]	0,156
Gefäßerkrankungen	373	72 (19,3)	192	44 (22,9)	0,84 [0,60; 1,17]	0,407

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen

d: CSZ-Methode

KI: Konfidenzintervall.

Es zeigt sich lediglich in der Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ ein statistisch signifikantes Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Tabelle 4-55).

In dieser Systemorganklasse ist keine Häufigung in einer der Unterkategorien (Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus der Kategorie Preferred Terms ≥5 %) zu beobachten (42).

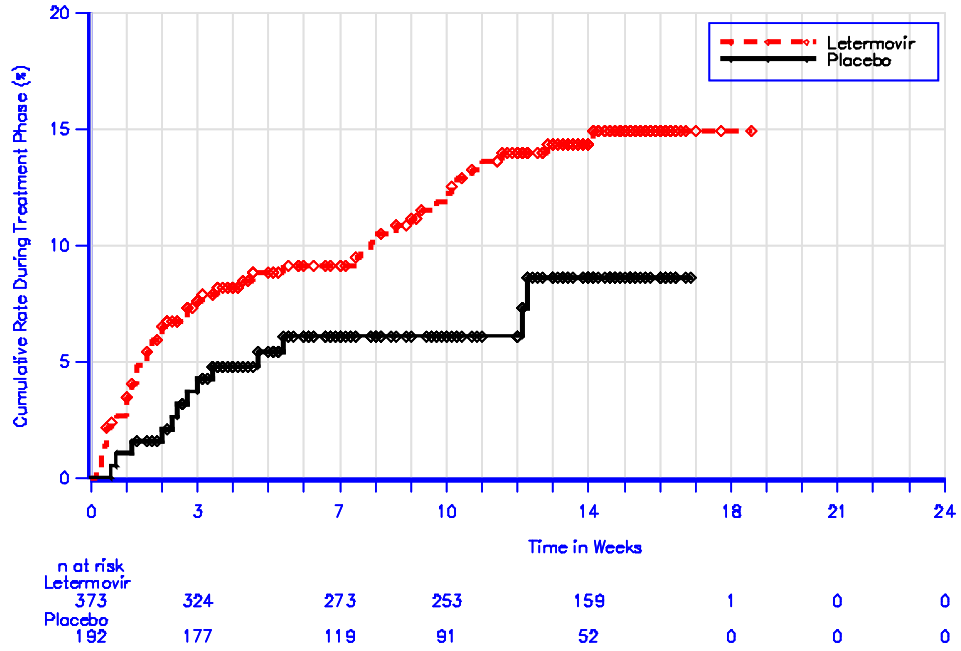
- Kardiale Erkrankungen
  (13,1 % vs. 6,8 %; RR = 1,94; 95 %-KI: [1,08; 3,49]; p = 0,022)
    - PT mit ≥ 5 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Letermovir vs. Placebo):
        - Keine

Ergänzend bestätigt die Sensitivitätsanalyse („Time-to-Event“), dass keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ bestehen (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-11).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse)

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**			**Placebo**			**Letermovir vs. Placebo**	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Herzerkrankungen	373	49 (13,1)	Not reached [-; -]	192	13 (6,8)	Not reached [-; -]	1,81 [0,98; 3,34]	0,058

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Kardiale Erkrankungen“ des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie MK-8228-001

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	373	16 (4,3)	192	4 (2,1)	2,06 [0,70; 6,07]	0,187
Herzerkrankungen	373	6 (1,6)	192	1 (0,5)	2,43 [0,50; 11,70]	0,323
Endokrine Erkrankungen	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	373	12 (3,2)	192	7 (3,6)	0,88 [0,35; 2,20]	0,851
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	13 (3,5)	192	7 (3,6)	0,96 [0,39; 2,36]	0,934
Leber- und Gallenerkrankungen	373	5 (1,3)	192	3 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55]	0,879
Erkrankungen des Immunsystems	373	38 (10,2)	192	21 (10,9)	0,93 [0,56; 1,54]	0,848
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	77 (20,6)	192	37 (19,3)	1,07 [0,75; 1,52]	0,736
Untersuchungen	373	2 (0,5)	192	1 (0,5)	1,03 [0,09; 11,27]	> 0,999
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	373	8 (2,1)	192	9 (4,7)	0,46 [0,18; 1,17]	0,106
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	373	3 (0,8)	192	5 (2,6)	0,28 [0,06; 1,20]	0,095

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	373	2 (0,5)	192	3 (1,6)	0,31 [0,05; 1,99]	0,268
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	373	30 (8,0)	192	14 (7,3)	1,10 [0,60; 2,03]	0,791
Erkrankungen des Nervensystems	373	12 (3,2)	192	0 (0,0)	4,69 [1,40; 15,66]	0,012
Psychiatrische Erkrankungen	373	0 (0,0)	192	3 (1,6)	0,05 [0,00; 0,57]	0,016
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	373	10 (2,7)	192	11 (5,7)	0,47 [0,20; 1,08]	0,074
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	373	0 (0,0)	192	1 (0,5)	0,05 [0,00; 3,30]	0,169
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	373	10 (2,7)	192	7 (3,6)	0,74 [0,28; 1,90]	0,616
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572
Gefäßerkrankungen	373	6 (1,6)	192	1 (0,5)	2,43 [0,50; 11,70]	0,323

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

In der folgenden Systemorganklasse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-57):

- Psychiatrische Erkrankungen
  (0,0 % vs. 1,6 %; RR = 0,05; 95 %-KI: [0,00; 0,57]; p = 0,016)
    - PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Letermovir vs. Placebo):
        - Veränderungen des mentalen Zustands (0,0 % vs.1,0 %)

In der Systemorganklasse „Erkankungen des Nervensystems“ zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Letermovir für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (Tabelle 4-57). Es ist keine Häufing in einer der Unterkategorien (Anteil der Patienten mit einem Ereignis aus der Kategorie Preferred Terms ≥1 %) zu beobachten (42). In der Sensitivitätsanalyse („Time-to-Event“) konnte kein Ergebnisse berechnet werden (Tabelle 4-58 und Abbildung 4-12).

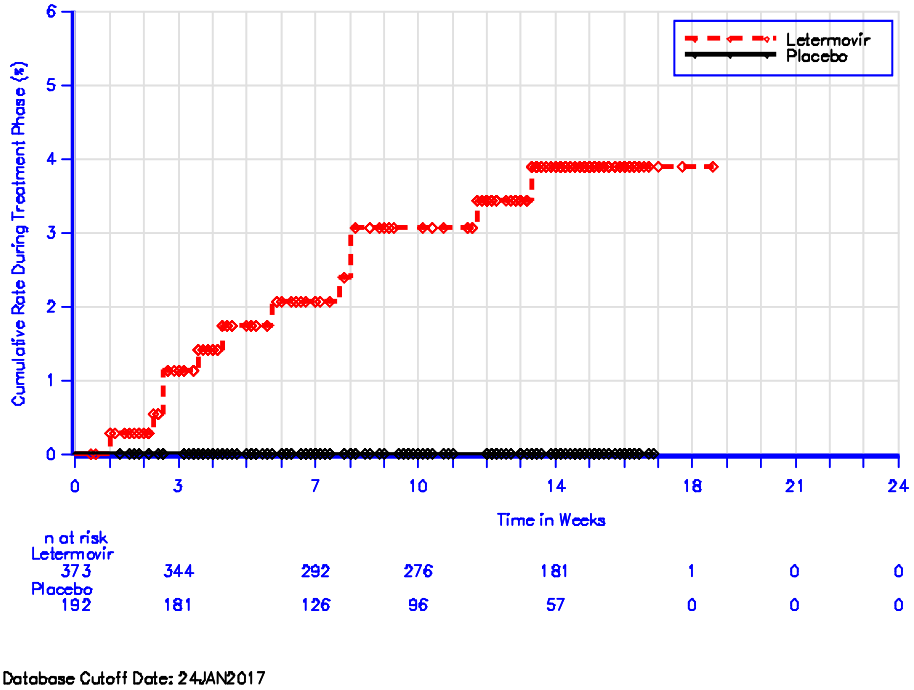
- Erkrankungen des Nervensystems
  (3,2 % vs. 0,0 %; RR = 4,69; 95 %-KI: [1,40; 15,66]; p = 0,012)

- PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Letermovir vs. Placebo):
  - Keine

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Analyse)

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir			Placebo			Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Erkrankungen des Nervensystems	373	12 (3,2)	Not reached [-; -]	192	0 (0,0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Kaplan-Meier-Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
KI: Konfidenzintervall.



Database Cutoff Date: 24JAN2017

Abbildung 4-12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ des Endpunkts Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie MK-8228-001

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie MK-8228-001 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	373	6 (1,6)	192	1 (0,5)	2,43 [0,50; 11,70]	0,323
Herzerkrankungen	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	373	11 (2,9)	192	4 (2,1)	1,42 [0,46; 4,39]	0,616
Leber- und Gallenerkrankungen	373	3 (0,8)	192	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89]	0,848
Erkrankungen des Immunsystems	373	4 (1,1)	192	2 (1,0)	1,03 [0,19; 5,62]	> 0,999
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	32 (8,6)	192	82 (42,7)	0,20 [0,14; 0,29]	< 0,001
Untersuchungen	373	3 (0,8)	192	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89]	0,848
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	373	1 (0,3)	192	1 (0,5)	0,49 [0,03; 9,15]	0,736
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	373	5 (1,3)	192	3 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55]	0,879
Erkrankungen des Nervensystems	373	3 (0,8)	192	0 (0,0)	4,57 [0,42; 50,07]	0,239
Psychiatrische Erkrankungen	373	1 (0,3)	192	1 (0,5)	0,49 [0,03; 9,15]	0,736
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	373	0 (0,0)	192	1 (0,5)	0,05 [0,00; 3,30]	0,169
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572
Gefäßerkrankungen	373	1 (0,3)	192	0 (0,0)	4,55 [0,07; 285,08]	0,572

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
KI: Konfidenzintervall.

In der folgenden Systemorganklasse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-59):

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
  (8,6 % vs. 42,7 %; RR = 0,20; 95 %-KI: [0,14; 0,29]; p < 0,001)
    - PT mit ≥ 1 % Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Letermovir vs. Placebo):

- Cytomegalievirus infection (6,2 % vs. 39,6 %)
- Septischer Schock (0,3 % vs. 1 %)

- In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie MK-8228-001 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Letermovir und Placebo.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MK-8228-001	Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen **FACT-BMT** und die **visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5D (EQ-5D)** verwendet. Der **FACT-BMT,** ein validiertes Messinstrument für Empfänger einer Stammzelltransplantation, beinhaltet neben dem validierten generischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy - General“ (FACT-G) (30), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten abbildet, zusätzliche Aspekte für Empfänger einer Stammzelltransplantation, die über die indikationsspezifische Subskala ”Bone Marrow Transplantation Subscale” (BMTS) erfasst werden. Die Subskalen des FACT-BMT umfassen: • Körperliches Wohlbefinden (PWB), Bewertungsskala 0-28 Punkte • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), Bewertungsskala: 0-28 Punkte • Emotionales Wohlbefinden (EWB), Bewertungsskala 0-24 Punkte • Funktionales Wohlbefinden (FWB), Bewertungsskala 0-28 Punkte • Spezifische Aspekte für Patienten einer Stammzelltransplantation (BMTS), Bewertungsskala 0-40 Punkte Es lassen sich die folgenden beiden etablierten und validierten Scores berechnen: • FACT-G (FACT-G=PWB+SWB+EWB+FWB) • FACT-BMT Gesamtscore (FACT-BMT=FACT-G+BMTS) Für den FACT-G resultieren hieraus Werte von 0 bis 108 und für den FACT-BMT Gesamtscore Werte von 0-148, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Der FACT-BMT wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung, zu Behandlungsende (Woche 14) sowie zu Woche 24 und 48 nach Transplantation erhoben. Um eine Beeinflussung von außen zu vermeinden, füllten die Patienten den Fragebogen vor der Durchführung von studienbedingten Prozeduren selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung sowohl der Summenscores (FACT-G, FACT-BMT) als auch der einzelnen Subskalen von der Baseline zum Behandlungsende bzw. zu Woche 24 und 48. Die Berechnung der BMTS sowie des FACT-BMT Gesamtscores erfolgt, wie in der Validierungsstudie (26) und in den FACT-BMT Scoring Guidelines (FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4)) empfohlen, auf Basis von 10 Fragen. Zwei weitere Fragen der BMTS werden zusätzlich separat dargestellt. Ergänzend werden Auswertungen zur BMTS und zum FACT-BMT Gesamtscore auf Basis von 12 Fragen als Sensitivitätsanalysen darstellt, um die Anforderungen des G-BA zu erfüllen (7). Für die Berechung der Auswertungen des FACT-BMT und der BMTS auf Basis von 12 Fragen wird ein ein modifizierter Algorithmus verwendet (43). Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wird, neben der mittleren Änderung, die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um eine bestimmte Anzahl an Punkten verschlechtert hat, angegeben. Für derartige Responderanalysen wurden basierend auf dem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) folgende minimal important difference (MID) berechnet (24, 26): • FACT-BMT: 5 • FACT-G: 4 • BMTS: 3 • PWB: 3 • SWB: 3 • EWB: 3 • FWB: 2 Der **EQ-5D** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (25). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der visuellen

	Analogskala (**VAS**). Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (44). Anhand der visuellen Analogskala (VAS) schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung, zu Behandlungsende (Woche 14), 24 und 48 Wochen nach Transplantation erhoben. Zur Vermeidung von Beeinflussung füllten die Patienten den Fragebogen vor der Durchführung von studienbedingten Prozeduren selbstständig mithilfe eines elektronischen Eingabetools aus. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als mittlere Änderung des Scores von der Baseline bis Behandlungsende sowie Woche 24 bzw. 48. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wird, zusätzlich zur mittleren Änderung, die Anzahl und der Anteil der Patienten, deren Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um eine bestimmte Anzahl an Punkten verschlechtert hat, angegeben. Für derartige Responderanalysen wurden entsprechend der Publikation von Pickard et al. basierend auf dem SE (24) eine MID von 10 Punkten berechnet.
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensionen; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant); MID: minimal important difference; SEM: Standardfehler des Mittelwertes; VAS: Visual Analog Scale	

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
MK-8228-001						
FACT-BMT	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja[a]	ja	nein	hoch
a: Gemäß Studienprotokoll basieren die Analysen auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und zu Tag 1 (bei der ersten Gabe der Studienmedikation) keine nachweisbare CMV-Virämie aufwiesen (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). In der Studie MK-8228-001 weicht die FAS-Population daher wie präspezifiziert und bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt von der ITT-Population ab (ITT-Population: Letermovir-Arm = 376, Placebo-Arm = 194; FAS-Population: Letermovir-Arm = 325, Placebo-Arm = 170). Diese Abweichung vom ITT-Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie MK-8228-001 wird als hoch bewertet, da die Rücklaufquoten zum Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation mit 71,77 % in der Letermovir-Gruppe und 77,59 % in der Placebo-Gruppe nicht den vom G-BA geforderten Rücklaufquoten von 80 % entsprechen.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die Fragebögen zur Lebensqualität

	Letermovir (%)	Placebo (%)
FACT-BMT		
Studienbeginn	79,38	81,18
Woche 14 nach Transplantation	76,92	71,18
Woche 24 nach Transplantation	64,91	60,42
Woche 48 nach Transplantation	71,77	77,59
EQ-5D VAS		
Studienbeginn	74,77	79,41
Woche 14 nach Transplantation	74,15	70,00
Woche 24 nach Transplantation	64,21	58,33
Woche 48 nach Transplantation	70,16	74,14

Die Rücklaufquote für den Fragebogen FACT-BMT beläuft sich zu Woche 48 nach Transplantation auf 71,77 % im Letermovir-Arm und auf 77,59 % im Placebo-Arm. Ähnliche Rücklaufquoten ergeben sich 48 Wochen nach Transplantation auch für die Erhebung des EQ-5D VAS, den 174 (70,16 %) der Patienten in der Letermovir-Gruppe und 86 (74,14 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe komplettiert haben (Tabelle 4-62). Die Anzahl der Patienten, die die Fragebögen zu den anderen Zeitpunkten ausgefüllt haben ist Tabelle 4-62 zu entnehmen. Die Rücklaufquote ist hierbei jeweils als der Anteil an Patienten zu verstehen, die den Fragebogen ausgefüllt haben bezogen auf die Patienten, die zu dem Zeitpunkt der Erfassung in der Lage waren den Fragebogen auszufüllen.

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

FACT-BMT

Im Folgenden werden die Ergebnisse des FACT-BMT Gesamtscores, des FACT-G Gesamtscores sowie der einzelnen Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB und BMTS) dargestellt. Die Berechnungen des FACT-BMT Gesamtscores und der BMTS erfolgen auf Basis von 10 Fragen. Ergänzend werden die Ergebnisse zum FACT-BMT Gesamtscores und zur BMTS auf Basis von 12 Fragen dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse zur Mittelwertdifferenz des FACT-BMTs für 10 Fragen.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	99,04 (20,30)	- (-)			
Placebo	170	138	99,21 (18,28)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	103,04 (20,46)	3,72 (1,31)	3,22	0,097	-
Placebo	170	121	100,56 (21,50)	0,49 (1,76)	[-0,58; 7,03]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	105,55 (22,23)	5,32 (1,37)	0,25	0,909	-
Placebo	170	87	104,73 (22,26)	5,07 (1,91)	[-3,96; 4,46]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	108,88 (21,97)	8,64 (1,58)	3,11	0,198	-
Placebo	170	90	104,87 (23,92)	5,53 (2,16)	[-1,63; 7,84]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-64: Responderanalysen mit einer MID von 5 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
Responder FACT-BMT 5 Punkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	164 (50,5)	170	70 (41,2)	1,25 [0,93; 1,67]	0,134
24 Wochen nach Transplantation	325	170 (52,3)	170	83 (48,8)	1,10 [0,85; 1,42]	0,473
48 Wochen nach Transplantation	325	201 (61,8)	170	91 (53,5)	1,18 [0,94; 1,49]	0,145

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.KI: Konfidenzintervall

Basierend auf den Ergebnissen für den FACT-BMT Gesamtscore, der sowohl die Funktionsskalen zum Wohlbefinden der Patienten durch den FACT-G als auch die spezifischen Aspekte der Stammzelltransplantation umfasst, ist kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Veränderung der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4-63). 48 Wochen nach Transplantation ist der Gesamtscore der Lebensqualität bei Patienten, die eine Letermovir Prophylaxe erhalten haben, im Vergleich zur Baseline im Mittel um 8,64 Punkte und bei Patienten, die Placebo erhielten, um 5,53 Punkte gestiegen (Mittelwertdifferenz = 3,11; 95 %-KI: [-1,63; 7,84]; p = 0,198). Auch die Responderanalysen auf Basis einer MID von 5 Punkten zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis der 12-Fragen des BMTS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**				**Letermovir vs. Placebo**		
		N[c]	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	124,48 (25,75)	- (-)			
Placebo	170	138	124,76 (23,13)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	129,09 (26,40)	4,43 (1,67)	3,87	0,121	-
Placebo	170	121	126,36 (27,47)	0,55 (2,26)	[-1,03; 8,77]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	133,02 (27,98)	6,86 (1,73)	0,15	0,957	-
Placebo	170	87	132,30 (28,12)	6,71 (2,41)	[-5,17; 5,46]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	137,17 (27,81)	11,22 (2,03)	4,24	0,169	-
Placebo	170	90	132,07 (30,08)	6,99 (2,77)	[-1,81; 10,28]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-66: Responderanalysen mit einer MID von 5 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis der 12-Fragen des BMTS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
Responder FACT-BMT 12-Item 5 Punkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	168 (51,7)	170	73 (42,9)	1,23 [0,92; 1,64]	0,157
24 Wochen nach Transplantation	325	177 (54,5)	170	88 (51,8)	1,08 [0,84; 1,37]	0,546
48 Wochen nach Transplantation	325	206 (63,4)	170	92 (54,1)	1,20 [0,96; 1,50]	0,117

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall.

Die Ergebnisse für den FACT-BMT Gesamtscore auf Basis von 12 Fragen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Veränderung der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-65). 48 Wochen nach Transplantation ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten, die eine Letermovir Prophylaxe erhalten haben, jedoch numerisch im Mittel mehr angestiegen als bei Patienten, die Placebo erhielten. Die Responderanalyse auf Basis einer MID von 5 Punkten zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Frage 7: ‚Sorge um die Möglichkeit, Kinder zu bekommen') aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
FACT-BMT Sorge um die Fähigkeit Kinder zu bekommen	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	315 (96,9)	170	162 (95,3)	1,03 [0,98; 1,08]	0,232
24 Wochen nach Transplantation	325	296 (91,1)	170	156 (91,8)	1,01 [0,95; 1,08]	0,726
48 Wochen nach Transplantation	325	303 (93,2)	170	158 (92,9)	1,02 [0,95; 1,08]	0,631

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

BMT7: Sorge um die Fähigkeit Kinder zu bekommen; CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Frage 9: ‚Das Bereuen des Stammzelltransplantats') aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
FACT-BMT Bereuen des Stammzelltransplantats	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis**[c] **n**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis**[c] **n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[d] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[e]
Behandlungsende (Woche 14)	325	316 (97,2)	170	161 (94,7)	1,04 [0,99; 1,10]	0,159
24 Wochen nach Transplantation	325	305 (93,8)	170	159 (93,5)	1,02 [0,95; 1,09]	0,609
48 Wochen nach Transplantation	325	312 (96,0)	170	161 (94,7)	1,03 [0,97; 1,09]	0,374

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

BMT9: Bereuen des Stammzelltransplantats; CMV: Cytomegalievirus; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall

Die zusätzlichen Analysen für den FACT-BMT zu den zwei einzelnen Fragen ‚Sorge um die Möglichkeit Kinder zu bekommen' (Frage 7) (Tabelle 4-67) und ‚Das Bereuen des Stammzelltransplantats' (Frage 9) (Tabelle 4-68) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Veränderung der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	73,98 (15,20)	- (-)			
Placebo	170	138	74,14 (14,02)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	77,28 (14,86)	2,90 (0,97)	2,46	0,084	-
Placebo	170	121	75,23 (15,76)	0,44 (1,30)	[-0,33; 5,25]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	78,48 (16,67)	3,78 (1,04)	0,28	0,863	-
Placebo	170	87	77,63 (16,51)	3,50 (1,45)	[-2,92; 3,48]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	80,99 (16,52)	6,01 (1,18)	1,78	0,322	-
Placebo	170	90	78,25 (17,91)	4,24 (1,61)	[-1,75; 5,31]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-70: Responderanalyse mit einer MID von 4 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
Responder FACT-G 4 Punkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	165 (50,8)	170	67 (39,4)	1,33 [0,97; 1,81]	0,074
24 Wochen nach Transplantation	325	168 (51,7)	170	81 (47,6)	1,11 [0,85; 1,44]	0,448
48 Wochen nach Transplantation	325	203 (62,5)	170	92 (54,1)	1,17 [0,94; 1,46]	0,167

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall.

Basierend auf den Ergebnissen für den FACT-G, der das körperliche, das soziale, das emotionale und funktionale Wohlbefinden der Patienten umfasst, ist kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Veränderung der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4-69). 48 Wochen nach Transplantation ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten, die eine Letermovir Prophylaxe erhalten haben, jedoch numerisch im Mittel mehr angestiegen als bei Patienten, die Placebo erhielten. Die Responderanalyse auf Basis einer MID von 4 Punkten zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	17,64 (6,41)	- (-)			
Placebo	170	138	17,87 (6,40)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	20,55 (5,21)	2,96 (0,42)	0,75	0,166	-
Placebo	170	121	19,93 (5,58)	2,21 (0,53)	[-0,31; 1,81]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	21,49 (5,30)	3,72 (0,45)	0,24	0,700	-
Placebo	170	87	21,18 (5,47)	3,49 (0,59)	[-0,97; 1,44]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	22,21 (5,25)	4,43 (0,45)	0,86	0,151	-
Placebo	170	90	21,36 (5,41)	3,57 (0,58)	[-0,32; 2,05]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	23,06 (3,94)	- (-)			
Placebo	170	138	23,04 (4,47)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	22,51 (4,34)	-0,68 (0,27)	0,22	0,593	-
Placebo	170	121	22,46 (4,40)	-0,90 (0,37)	[-0,59; 1,03]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	21,67 (5,25)	-1,48 (0,32)	-0,25	0,629	-
Placebo	170	87	21,70 (5,18)	-1,23 (0,45)	[-1,26; 0,76]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	21,88 (5,22)	-1,46 (0,35)	0,09	0,875	-
Placebo	170	90	21,33 (5,76)	-1,55 (0,49)	[-1,01; 1,18]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	18,89 (3,84)	- (-)			
Placebo	170	138	18,60 (3,87)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	18,73 (4,09)	-0,13 (0,26)	0,28	0,482	-
Placebo	170	121	18,54 (4,35)	-0,40 (0,36)	[-0,49; 1,05]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	18,87 (3,92)	0,04 (0,26)	-0,03	0,946	-
Placebo	170	87	18,81 (4,38)	0,07 (0,36)	[-0,81; 0,76]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	19,08 (4,14)	0,27 (0,31)	0,22	0,645	-
Placebo	170	90	18,73 (4,58)	0,06 (0,43)	[-0,71; 1,15]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	14,40 (5,80)	- (-)			
Placebo	170	138	14,62 (5,33)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	15,48 (5,56)	0,75 (0,38)	1,25	0,023	0,21
Placebo	170	121	14,31 (6,04)	-0,50 (0,50)	[0,17; 2,32]		[0,00; 0,43]
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	16,45 (5,93)	1,56 (0,40)	0,33	0,594	-
Placebo	170	87	15,94 (5,89)	1,23 (0,55)	[-0,88; 1,53]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	17,82 (6,19)	2,79 (0,47)	0,64	0,363	-
Placebo	170	90	16,83 (6,20)	2,14 (0,64)	[-0,74; 2,03]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patienten einer Stammzelltransplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	25,05 (6,13)	- (-)			
Placebo	170	138	25,07 (5,69)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	25,76 (6,46)	0,83 (0,41)	0,78	0,204	-
Placebo	170	121	25,33 (6,53)	0,05 (0,56)	[-0,43; 1,99]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	27,06 (6,24)	1,55 (0,42)	-0,04	0,947	-
Placebo	170	87	27,10 (6,57)	1,59 (0,58)	[-1,31; 1,23]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	27,90 (6,36)	2,62 (0,50)	1,28	0,085	-
Placebo	170	90	26,63 (6,81)	1,34 (0,68)	[-0,18; 2,74]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (BMTS: Spezifische Aspekte für Patienten einer Stammzelltransplantation auf Basis von 12 Fragen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]**	**Letermovir vs. Placebo**		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	258	25,45 (6,13)	- (-)			
Placebo	170	138	25,55 (5,74)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	250	26,05 (6,45)	0,71 (0,41)	0,64	0,298	-
Placebo	170	121	25,80 (6,48)	0,07 (0,56)	[-0,57; 1,85]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	185	27,48 (6,26)	1,54 (0,42)	-0,14	0,833	-
Placebo	170	87	27,57 (6,52)	1,68 (0,58)	[-1,41; 1,14]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	178	28,28 (6,43)	2,58 (0,50)	1,08	0,147	-
Placebo	170	90	27,20 (6,68)	1,50 (0,68)	[-0,38; 2,54]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Basierend auf den Ergebnissen für die einzelnen Subskalen des FACT-BMT ist kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-76). Alle Subskalen zeigen numerische Vorteile der Prophylaxe mit Letermovir bezüglich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 nach Transplantation im Vergleich zur Lebensqualität bei Studienbeginn.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	N[b]	N[c]	Mittelwert bei dem Zeitpunkt der Studie (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu dem Zeitpunkt der Studie (SE)[d]	Letermovir vs. Placebo		
					Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]	p-Wert[d]	Studie: MK-8228-001[a]
Behandlungsbeginn							
Letermovir	325	243	62,88 (20,54)	- (-)			
Placebo	170	135	62,27 (19,45)	- (-)			
Behandlungsende (Woche 14)							
Letermovir	325	241	69,39 (18,52)	6,64 (1,44)	2,71	0,167	-
Placebo	170	119	66,50 (19,74)	3,94 (1,86)	[-1,13; 6,54]		-
24 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	183	71,04 (19,05)	7,92 (1,58)	-2,30	0,290	-
Placebo	170	84	73,59 (14,62)	10,22 (2,09)	[-6,58; 1,97]		-
48 Wochen nach Transplantation							
Letermovir	325	174	77,75 (15,94)	13,99 (1,60)	3,27	0,125	-
Placebo	170	86	73,83 (18,54)	10,72 (2,06)	[-0,91; 7,46]		-

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; EOT: End of Treatment (Ende der Behandlungsphase); KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-78: Responderanalyse mit einer MID von 10 Punkten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**	
Responder EQ-5D VAS 10 Punkte	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis[c] n**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[e]**
Behandlungsende (Woche 14)	325	157 (48,3)	170	74 (43,5)	1,13 [0,84; 1,50]	0,417
24 Wochen nach Transplantation	325	157 (48,3)	170	90 (52,9)	0,93 [0,73; 1,18]	0,543
48 Wochen nach Transplantation	325	199 (61,2)	170	94 (55,3)	1,13 [0,91; 1,40]	0,269

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analog Scale.

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist kein statistisch signifikanter Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4-77). Auch die Responderanalyse auf Basis einer MID von 10 Punkten zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-78)

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden gemäß der VerfO des G-BA Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Land berichtet. Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, kann die Krankheitsschwere der CMV-Erkrankung selber nicht erfasst werden, da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine CMV-Prophylaxe handelt. Stattdessen werden die Ergebnisse pro CMV-Risikogruppe dargestellt.

Zusätzlich werden die Subgruppen nach Dosis und Serostatus des Spenders analysiert. Für den primären Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 werden zudem die a priori definierten Subgruppen nach geografischer Region und Hautfarbe dargestellt.

Im vorliegenden Dossier werden alle Subgruppen für die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte präsentiert. Analog zu dem im aktuellen Methodenpapaier des IQWiG (11) beschriebenen Vorgehen werden nur dann die entsprechenden Merkmale weiter diskutiert, „falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind“.

Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Spezifische unerwünschte Ereignisse berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind

Die Subgruppenanalysen erfolgen je Endpunkt auf Basis des längst verfügbaren Datenschnitts. Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellten Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 48 nach Transplantation	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	26 (16,6)	76	15 (19,7)	0,83 [0,48; 1,46]	0,525	0,831
≥ 54 Jahre	168	35 (20,8)	94	25 (26,6)	0,77 [0,49; 1,21]	0,259	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	41 (23,3)	104	22 (21,2)	1,09 [0,69; 1,72]	0,706	0,024
Weiblich	149	20 (13,4)	66	18 (27,3)	0,47 [0,27; 0,83]	0,009	(80,37 %)
Land							
Deutschland	21	4 (19,0)	10	2 (20,0)	0,59 [0,10; 3,55]	0,563	0,766
Rest der Welt	304	57 (18,8)	160	38 (23,8)	0,78 [0,54; 1,12]	0,171	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	25 (24,5)	45	14 (31,1)	0,79 [0,45; 1,37]	0,397	0,967
Hohes Risiko	223	36 (16,1)	125	26 (20,8)	0,78 [0,49; 1,22]	0,274	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	20 (12,3)	90	20 (22,2)	0,55 [0,31; 0,96]	0,034	0,109
480 mg	163	41 (25,2)	80	20 (25,0)	0,99 [0,62; 1,59]	0,982	(61,13 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	39 (19,5)	98	17 (17,3)	1,07 [0,63; 1,82]	0,793	0,066
Negativ	122	21 (17,2)	72	23 (31,9)	0,54 [0,32; 0,90]	0,018	(70,39 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifizierter Subgruppe

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität lässt sich eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-79).

Die Subgruppenanalyse zeigt 48 Wochen nach Transplantation eine qualitative Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,024). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prophylaxe mit Letermovir zu beobachten (RR = 0,47; 95 %-KI: [0,27; 0,83]; p < 0,009); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,09; 95 %-KI: [0,69; 1,72]; p = 0,706).

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für CMV-assoziierte Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 48 nach Transplantation	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	6 (3,8)	76	6 (7,9)	0,48 [0,16; 1,42]	0,184	0,047
≥ 54 Jahre	168	3 (1,8)	94	17 (18,1)	0,09 [0,02; 0,31]	< 0,001	(74,55 %)
Geschlecht							
Männlich	176	4 (2,3)	104	13 (12,5)	0,17 [0,05; 0,52]	0,002	0,784
Weiblich	149	5 (3,4)	66	10 (15,2)	0,21 [0,07; 0,59]	0,003	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,06 [0,00; 1,13]	0,060	0,489
Rest der Welt	304	9 (3,0)	160	21 (13,1)	0,18 [0,08; 0,39]	< 0,001	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	7 (6,9)	45	7 (15,6)	0,37 [0,11; 1,21]	0,099	0,072
Hohes Risiko	223	2 (0,9)	125	16 (12,8)	0,09 [0,03; 0,24]	< 0,001	(69,01 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	3 (1,9)	90	12 (13,3)	0,14 [0,04; 0,47]	0,002	0,490
480 mg	163	6 (3,7)	80	11 (13,8)	0,24 [0,08; 0,67]	0,007	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	6 (3,0)	98	9 (9,2)	0,30 [0,10; 0,88]	0,028	0,277
Negativ	122	3 (2,5)	72	14 (19,4)	0,12 [0,04; 0,41]	0,001	(15,54 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die CMV-assoziierte Mortalität lassen sich keine Effektmodifikationen ableiten (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.2.2 Klinisch bedeutsame CMV-Infektion – RCT

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	Letermovir		Placebo		Letermovir vs. Placebo		
Woche 24 nach Transplantation	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]	p-Wert für Interaktion Test (I^2)
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	56 (35,7)	76	45 (59,2)	0,60 [0,45; 0,79]	< 0,001	0,795
≥ 54 Jahre	168	66 (39,3)	94	58 (61,7)	0,63 [0,49; 0,81]	< 0,001	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	72 (40,9)	104	58 (55,8)	0,72 [0,56; 0,92]	0,009	0,043
Weiblich	149	50 (33,6)	66	45 (68,2)	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001	(75,62 %)
Land							
Deutschland	21	8 (38,1)	10	5 (50,0)	0,82 [0,36; 1,91]	0,651	0,486
Rest der Welt	304	114 (37,5)	160	98 (61,3)	0,61 [0,50; 0,73]	< 0,001	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	43 (42,2)	45	33 (73,3)	0,57 [0,43; 0,77]	< 0,001	0,614
Hohes Risiko	223	79 (35,4)	125	70 (56,0)	0,63 [0,50; 0,80]	< 0,001	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	58 (35,8)	90	60 (66,7)	0,53 [0,42; 0,69]	< 0,001	0,111
480 mg	163	64 (39,3)	80	43 (53,8)	0,72 [0,55; 0,96]	0,024	(60,71 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	64 (32,0)	98	55 (56,1)	0,57 [0,43; 0,74]	< 0,001	0,261
Negativ	122	57 (46,7)	72	48 (66,7)	0,70 [0,54; 0,89]	0,004	(20,85 %)
Hautfarbe[e]							
Weiß	268	96 (35,8)	148	91 (61,5)	0,58 [0,47; 0,71]	< 0,001	0,152
Nicht-Weiß	57	26 (45,6)	22	12 (54,5)	0,84 [0,52; 1,35]	0,476	(51,17 %)
Ethnizität							
Spanisch oder Latein-amerikanisch	24	12 (50,0)	10	5 (50,0)	1,00 [0,49; 2,04]	> 0,999	0,160
Nicht spanisch oder latein-amerikanisch	288	107 (37,2)	155	96 (61,9)	0,59 [0,49; 0,71]	< 0,001	(49,38 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

e: Die Gruppe der Nicht-Weißen beinhaltet auch jene Patienten mit fehlenden Werte

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Klinisch bedeutsame CMV-Infektion lässt sich eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-81).

Die Subgruppenanalyse zeigt 24 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,043). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prophylaxe mit Letermovir zu beobachten (Männer: RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p = 0,009; Frauen: RR = 0,49; 95 %-KI: [0,37; 0,65]; p < 0,001).

4.3.1.3.2.3 Bakterielle und fungale Infektion – RCT

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Bakterielle und fungale Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 48 nach Transplantation	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	54 (34,4)	76	26 (34,2)	1,00 [0,69; 1,46]	0,986	0,804
≥ 54 Jahre	168	58 (34,5)	94	29 (30,9)	1,07 [0,75; 1,54]	0,707	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	60 (34,1)	104	28 (26,9)	1,24 [0,85; 1,80]	0,266	0,143
Weiblich	149	52 (34,9)	66	27 (40,9)	0,84 [0,59; 1,20]	0,340	(53,28 %)
Land							
Deutschland	21	8 (38,1)	10	4 (40,0)	0,74 [0,26; 2,12]	0,569	0,515
Rest der Welt	304	104 (34,2)	160	51 (31,9)	1,06 [0,81; 1,39]	0,690	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	43 (42,2)	45	20 (44,4)	0,95 [0,64; 1,41]	0,795	0,569
Hohes Risiko	223	69 (30,9)	125	35 (28,0)	1,11 [0,78; 1,56]	0,568	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	61 (37,7)	90	33 (36,7)	1,02 [0,73; 1,43]	0,897	0,820
480 mg	163	51 (31,3)	80	22 (27,5)	1,09 [0,71; 1,67]	0,696	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	68 (34,0)	98	37 (37,8)	0,88 [0,64; 1,22]	0,450	0,108
Negativ	122	43 (35,2)	72	18 (25,0)	1,40 [0,89; 2,20]	0,151	(61,39 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für Bakterielle und fungale Infektion zeigen 48 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-82).

4.3.1.3.2.4 Akute und chronische GvHD – RCT

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Akute und chronische GvHD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 48 nach Transplantation	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	95 (60,5)	76	47 (61,8)	0,98 [0,79; 1,21]	0,836	0,933
≥ 54 Jahre	168	95 (56,5)	94	56 (59,6)	0,96 [0,78; 1,19]	0,740	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	110 (62,5)	104	58 (55,8)	1,12 [0,91; 1,38]	0,270	0,022
Weiblich	149	80 (53,7)	66	45 (68,2)	0,79 [0,63; 0,98]	0,036	(80,93 %)
Land							
Deutschland	21	12 (57,1)	10	4 (40,0)	1,62 [0,70; 3,73]	0,260	0,217
Rest der Welt	304	178 (58,6)	160	99 (61,9)	0,95 [0,81; 1,11]	0,486	(34,47 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	61 (59,8)	45	25 (55,6)	1,08 [0,79; 1,46]	0,637	0,407
Hohes Risiko	223	129 (57,8)	125	78 (62,4)	0,93 [0,78; 1,11]	0,400	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	92 (56,8)	90	53 (58,9)	0,96 [0,77; 1,20]	0,735	0,961
480 mg	163	98 (60,1)	80	50 (62,5)	0,97 [0,78; 1,20]	0,785	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	118 (59,0)	98	63 (64,3)	0,92 [0,76; 1,11]	0,397	0,432
Negativ	122	71 (58,2)	72	40 (55,6)	1,05 [0,81; 1,35]	0,726	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Akute und chronische GvHD lässt sich eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-83).

Die Subgruppenanalyse zeigt 48 Wochen nach Transplantation eine qualitative Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,022). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,79; 95 %-KI: [0,63; 0,98]; p < 0,036); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,91; 1,38]; p = 0,270).

4.3.1.3.2.5 Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung – RCT

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 48 nach Transplantation	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	5 (3,2)	76	9 (11,8)	0,27 [0,09; 0,78]	0,015	0,505
≥ 54 Jahre	168	5 (3,0)	94	6 (6,4)	0,47 [0,14; 1,56]	0,216	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	8 (4,5)	104	11 (10,6)	0,43 [0,18; 1,05]	0,065	0,490
Weiblich	149	2 (1,3)	66	4 (6,1)	0,22 [0,04; 1,22]	0,083	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	0 (0,0)	10	0 (0,0)	-	-	
Rest der Welt	304	10 (3,3)	160	15 (9,4)	0,31 [0,13; 0,72]	0,007	(- %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	4 (3,9)	45	2 (4,4)	0,88 [0,17; 4,64]	0,883	0,208
Hohes Risiko	223	6 (2,7)	125	13 (10,4)	0,26 [0,10; 0,66]	0,005	(36,95 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	4 (2,5)	90	8 (8,9)	0,28 [0,09; 0,90]	0,033	0,634
480 mg	163	6 (3,7)	80	7 (8,8)	0,41 [0,14; 1,23]	0,113	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	4 (2,0)	98	9 (9,2)	0,23 [0,07; 0,72]	0,012	0,242
Negativ	122	6 (4,9)	72	6 (8,3)	0,59 [0,19; 1,77]	0,346	(27,02 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalyse für die Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt 48 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-84).

4.3.1.3.2.6 Engraftment – RCT

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Engraftment aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Behandlungsende (Woche 14)	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	181 (96,8)	90	84 (93,3)	1,04 [0,98; 1,11]	0,225	0,502
≥ 54 Jahre	186	177 (95,2)	102	96 (94,1)	1,01 [0,95; 1,07]	0,751	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	211	203 (96,2)	116	108 (93,1)	1,04 [0,98; 1,10]	0,235	0,564
Weiblich	162	155 (95,7)	76	72 (94,7)	1,01 [0,95; 1,07]	0,756	(0,00 %)
Land							
Deutschland	23	21 (91,3)	10	9 (90,0)	1,11 [0,90; 1,37]	0,318	0,453
Rest der Welt	350	337 (96,3)	182	171 (94,0)	1,02 [0,98; 1,07]	0,259	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	116 (95,9)	54	49 (90,7)	1,06 [0,96; 1,16]	0,246	0,412
Hohes Risiko	252	242 (96,0)	138	131 (94,9)	1,01 [0,97; 1,06]	0,622	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	185 (95,9)	100	93 (93,0)	1,03 [0,97; 1,10]	0,331	0,735
480 mg	180	173 (96,1)	92	87 (94,6)	1,02 [0,96; 1,08]	0,577	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	220 (95,7)	114	108 (94,7)	1,01 [0,96; 1,06]	0,683	0,472
Negativ	138	133 (96,4)	78	72 (92,3)	1,04 [0,97; 1,12]	0,240	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)

c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode jeweils berechnet wurden.

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Engraftment zeigen 24 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-85).

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	181 (96,8)	90	90 (100,0)	0,22 [0,04; 1,24]	0,095	0,979
≥ 54 Jahre	186	184 (98,9)	102	102 (100,0)	0,21 [0,01; 3,85]	0,408	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	211	206 (97,6)	116	116 (100,0)	0,21 [0,03; 1,32]	0,101	0,955
Weiblich	162	159 (98,1)	76	76 (100,0)	0,23 [0,02; 2,60]	0,305	(0,00 %)
Land							
Deutschland	23	23 (100,0)	10	10 (100,0)	1,00 [-; -]	> 0,999	
Rest der Welt	350	342 (97,7)	182	182 (100,0)	0,21 [0,05; 0,93]	0,045	(- %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	118 (97,5)	54	54 (100,0)	0,23 [0,02; 2,72]	0,302	0,949
Hohes Risiko	252	247 (98,0)	138	138 (100,0)	0,21 [0,03; 1,32]	0,103	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	188 (97,4)	100	100 (100,0)	0,21 [0,03; 1,38]	0,125	0,991
480 mg	180	177 (98,3)	92	92 (100,0)	0,22 [0,02; 2,41]	0,266	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	225 (97,8)	114	114 (100,0)	0,22 [0,03; 1,43]	0,120	0,965
Negativ	138	135 (97,8)	78	78 (100,0)	0,21 [0,02; 2,20]	0,233	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen 16 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	75 (40,1)	90	47 (52,2)	0,77 [0,59; 1,00]	0,060	0,053
≥ 54 Jahre	186	91 (48,9)	102	45 (44,1)	1,11 [0,85; 1,44]	0,445	(73,19 %)
Geschlecht							
Männlich	211	104 (49,3)	116	45 (38,8)	1,27 [0,97; 1,66]	0,071	< 0,001
Weiblich	162	62 (38,3)	76	47 (61,8)	0,62 [0,48; 0,81]	0,001	(92,94 %)
Land							
Deutschland	23	9 (39,1)	10	4 (40,0)	0,98 [0,39; 2,44]	0,993	0,911
Rest der Welt	350	157 (44,9)	182	88 (48,4)	0,93 [0,77; 1,12]	0,453	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	61 (50,4)	54	25 (46,3)	1,09 [0,78; 1,53]	0,735	0,250
Hohes Risiko	252	105 (41,7)	138	67 (48,6)	0,86 [0,68; 1,08]	0,196	(24,42 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	87 (45,1)	100	51 (51,0)	0,88 [0,69; 1,13]	0,407	0,572
480 mg	180	79 (43,9)	92	41 (44,6)	0,98 [0,74; 1,30]	0,930	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	100 (43,5)	114	54 (47,4)	0,92 [0,72; 1,17]	0,598	0,915
Negativ	138	63 (45,7)	78	38 (48,7)	0,94 [0,70; 1,25]	0,689	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse lässt sich eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ableiten. Alle weiteren Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-87).

Die Subgruppenanalyse zeigt 16 Wochen nach Transplantation eine qualitative Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p < 0,001$). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,48; 0,81]; p = 0,001); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,27; 95 %-KI: [0,97; 1,66]; p = 0,071).

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	42 (22,5)	90	43 (47,8)	0,47 [0,33; 0,66]	< 0,001	0,088
≥ 54 Jahre	186	31 (16,7)	102	56 (54,9)	0,30 [0,21; 0,44]	< 0,001	(65,73 %)
Geschlecht							
Männlich	211	40 (19,0)	116	57 (49,1)	0,39 [0,28; 0,54]	< 0,001	0,857
Weiblich	162	33 (20,4)	76	42 (55,3)	0,37 [0,26; 0,53]	< 0,001	(0,00 %)
Land							
Deutschland	23	4 (17,4)	10	5 (50,0)	0,35 [0,12; 1,03]	0,060	0,870
Rest der Welt	350	69 (19,7)	182	94 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49]	< 0,001	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	29 (24,0)	54	36 (66,7)	0,36 [0,25; 0,52]	< 0,001	0,805
Hohes Risiko	252	44 (17,5)	138	63 (45,7)	0,38 [0,28; 0,53]	< 0,001	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	36 (18,7)	100	55 (55,0)	0,34 [0,24; 0,48]	< 0,001	0,349
480 mg	180	37 (20,6)	92	44 (47,8)	0,43 [0,30; 0,61]	< 0,001	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	46 (20,0)	114	55 (48,2)	0,41 [0,30; 0,57]	< 0,001	0,407
Negativ	138	26 (18,8)	78	44 (56,4)	0,33 [0,22; 0,50]	< 0,001	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigen 16 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse		**Patienten mit Ereignis**		**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[c]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	31 (16,6)	90	8 (8,9)	1,86 [0,89; 3,89]	0,091	0,203
≥ 54 Jahre	186	32 (17,2)	102	17 (16,7)	1,03 [0,60; 1,76]	0,933	(38,35 %)
Geschlecht							
Männlich	211	27 (12,8)	116	12 (10,3)	1,24 [0,65; 2,35]	0,579	0,911
Weiblich	162	36 (22,2)	76	13 (17,1)	1,30 [0,73; 2,30]	0,418	(0,00 %)
Land							
Deutschland	23	3 (13,0)	10	2 (20,0)	0,65 [0,13; 3,32]	0,750	0,395
Rest der Welt	350	60 (17,1)	182	23 (12,6)	1,36 [0,87; 2,12]	0,179	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	18 (14,9)	54	5 (9,3)	1,61 [0,63; 4,10]	0,333	0,622
Hohes Risiko	252	45 (17,9)	138	20 (14,5)	1,23 [0,76; 2,00]	0,422	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	26 (13,5)	100	14 (14,0)	0,96 [0,53; 1,76]	0,916	0,190
480 mg	180	37 (20,6)	92	11 (12,0)	1,72 [0,92; 3,21]	0,082	(41,74 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	41 (17,8)	114	16 (14,0)	1,27 [0,75; 2,16]	0,408	0,854
Negativ	138	22 (15,9)	78	9 (11,5)	1,38 [0,67; 2,85]	0,419	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapiebedingte Unerwünschte Ereignisse zeigen 16 Wochen nach Transplantation keine Effektmodifikationen (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Woche 16 nach Transplantation	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	187	3 (1,6)	90	0 (0,0)	4,45 [0,39; 50,25]	0,306	0,012
≥ 54 Jahre	186	0 (0,0)	102	3 (2,9)	0,06 [0,01; 0,63]	0,019	(84,05 %)
Geschlecht							
Männlich	211	2 (0,9)	116	2 (1,7)	0,53 [0,07; 4,13]	0,616	0,916
Weiblich	162	1 (0,6)	76	1 (1,3)	0,43 [0,02; 8,54]	0,735	(0,00 %)
Land							
Deutschland	23	0 (0,0)	10	0 (0,0)	-	-	
Rest der Welt	350	3 (0,9)	182	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,68]	0,447	(- %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	121	2 (1,7)	54	2 (3,7)	0,40 [0,05; 3,41]	0,470	0,882
Hohes Risiko	252	1 (0,4)	138	1 (0,7)	0,53 [0,03; 9,60]	0,786	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	193	2 (1,0)	100	1 (1,0)	1,04 [0,09; 11,36]	> 0,999	0,382
480 mg	180	1 (0,6)	92	2 (2,2)	0,23 [0,02; 2,52]	0,310	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	230	1 (0,4)	114	2 (1,8)	0,22 [0,02; 2,43]	0,254	0,340
Negativ	138	2 (1,4)	78	1 (1,3)	1,13 [0,11; 12,04]	0,975	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT)
c: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen
d: CSZ-Methode
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapiebedingte Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigen 16 Wochen nach Transplantation keine relevanten Effektmodifikationen (Tabelle 4-90).

4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N**[c]	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)**[d]	**Mittelwert-differenz**[d] **[95 %-KI]**	**p-Wert**[d]	**Studie: MK-8228-001**[a]	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	96,24 (20,96)	108,64 (22,24)	11,62 (2,23)	11,58	0,001	0,57	0,001
Placebo	76	42	97,23 (17,09)	98,74 (25,59)	0,04 (3,07)	[4,70; 18,46]		[0,20; 0,95]	(90,69 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	99,65 (20,14)	109,09 (21,85)	6,24 (2,22)	-4,08	0,211	-	
Placebo	94	48	98,07 (20,67)	110,24 (21,21)	10,32 (3,02)	[-10,46; 2,31]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	102,29 (19,08)	113,65 (20,43)	8,92 (2,17)	3,48	0,284	-	0,978
Placebo	104	54	101,96 (19,10)	109,02 (20,14)	5,44 (2,81)	[-2,90; 9,86]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	94,36 (21,15)	104,63 (22,53)	8,83 (2,35)	3,62	0,323	-	
Placebo	66	36	91,61 (17,45)	98,65 (27,84)	5,21 (3,41)	[-3,56; 10,79]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	108,13 (20,12)	116,40 (14,73)	4,57 (7,91)	-1,06	0,916	-	0,664
Placebo	10	5	99,67 (12,16)	112,63 (27,59)	5,62 (11,37)	[-20,62; 18,51]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	97,43 (20,43)	108,29 (22,37)	8,82 (1,63)	3,40	0,174	-	
Placebo	160	85	97,59 (19,37)	104,42 (23,80)	5,43 (2,22)	[-1,50; 8,30]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	94,07 (21,48)	105,97 (23,40)	1,05 (5,14)	9,55	0,054	-	0,136
Placebo	45	19	100,70 (14,32)	100,01 (21,94)	-0,07 (4,35)	[-0,17; 19,26]			(55,01 %)

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Hohes Risiko									
Letermovir	223	125	99,61 (20,04)	110,12 (21,32)	8,79 (1,73)	1,11	0,685	-	
Placebo	125	71	97,00 (19,99)	106,18 (24,41)	7,67 (2,27)	[-4,29; 6,52]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	97,43 (19,92)	106,04 (21,45)	6,11 (2,40)	0,13	0,970	-	0,234
Placebo	90	42	99,71 (20,08)	106,34 (16,97)	5,98 (3,26)	[-6,76; 7,03]			(29,41 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	98,71 (21,12)	111,60 (22,24)	10,73 (2,13)	5,88	0,077	-	
Placebo	80	48	95,78 (18,01)	103,59 (28,79)	4,85 (2,92)	[-0,64; 12,40]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	97,46 (22,03)	108,24 (22,92)	8,54 (2,01)	-2,10	0,496	-	0,008
Placebo	98	53	95,95 (17,62)	108,72 (20,77)	10,64 (2,79)	[-8,15; 3,95]			(85,59 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	99,02 (18,17)	109,91 (20,50)	8,75 (2,51)	10,78	0,005	0,54	
Placebo	72	37	100,17 (20,90)	99,37 (27,18)	-2,03 (3,35)	[3,32; 18,24]		[0,13; 0,94]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BMT Gesamtscore auf Basis von 12 Fragen an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	121,37 (26,24)	137,45 (28,15)	14,87 (2,86)	15,42	0,001	0,60	0,001
Placebo	76	42	122,84 (21,36)	124,35 (32,61)	-0,54 (3,93)	[6,63; 24,20]		[0,22; 0,97]	(91,29 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	124,64 (25,50)	136,92 (27,66)	8,39 (2,85)	-5,25	0,207	-	
Placebo	94	48	123,34 (26,04)	138,83 (26,19)	13,63 (3,85)	[-13,40; 2,91]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	128,73 (24,16)	143,65 (26,06)	11,56 (2,78)	4,83	0,245	-	0,990
Placebo	104	54	128,79 (23,81)	137,44 (25,89)	6,73 (3,59)	[-3,32; 12,98]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	118,15 (26,35)	131,37 (28,17)	11,52 (3,02)	4,75	0,309	-	
Placebo	66	36	115,03 (21,91)	124,03 (34,27)	6,77 (4,35)	[-4,42; 13,91]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	135,63 (27,06)	145,59 (18,79)	6,16 (10,13)	-0,65	0,959	-	0,689
Placebo	10	5	125,67 (15,98)	141,13 (34,69)	6,81 (14,53)	[-25,64; 24,33]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	122,32 (25,59)	136,50 (28,33)	11,47 (2,09)	4,60	0,150	-	
Placebo	160	85	122,98 (24,31)	131,54 (29,94)	6,88 (2,84)	[-1,67; 10,86]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	118,40 (26,87)	133,83 (29,87)	1,04 (6,57)	12,87	0,042	0,04	0,118
Placebo	45	19	127,70 (18,24)	125,80 (28,57)	-0,54 (5,55)	[0,47; 25,27]		[-0,48; 0,56]	(59,07 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	124,93 (25,29)	138,58 (26,89)	11,45 (2,22)	1,58	0,653	-	
Placebo	125	71	122,06 (25,02)	133,75 (30,45)	9,87 (2,90)	[-5,32; 8,48]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	122,06 (25,09)	133,82 (27,25)	8,58 (3,07)	0,70	0,877	-	0,268
Placebo	90	42	125,47 (24,86)	133,76 (21,81)	7,88 (4,17)	[-8,12; 9,51]			(18,61 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	124,12 (26,51)	140,36 (28,11)	13,46 (2,74)	7,55	0,076	-	
Placebo	80	48	120,87 (23,03)	130,60 (35,97)	5,91 (3,75)	[-0,80; 15,89]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	122,51 (27,53)	136,69 (28,88)	11,43 (2,58)	-2,31	0,557	-	0,010
Placebo	98	53	121,04 (22,88)	137,10 (26,10)	13,74 (3,57)	[-10,05; 5,42]			(85,09 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	123,95 (23,15)	137,83 (26,22)	10,85 (3,22)	13,87	0,004	0,54	
Placebo	72	37	126,08 (25,33)	124,87 (34,09)	-3,02 (4,29)	[4,33; 23,40]		[0,13; 0,95]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
BMTS: Stammzelltransplantat Subskala.; CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**Nc**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	71,78 (16,00)	80,58 (16,72)	8,24 (1,67)	7,47	0,005	0,50	0,003
Placebo	76	42	72,62 (13,50)	74,12 (18,71)	0,77 (2,30)	[2,32; 12,62]		[0,12; 0,87]	(88,39 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	74,78 (15,24)	81,34 (16,43)	4,12 (1,66)	-3,02	0,215	-	
Placebo	94	48	72,94 (15,85)	81,85 (16,54)	7,14 (2,26)	[-7,80; 1,76]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	76,25 (14,26)	84,10 (15,11)	6,31 (1,62)	1,96	0,420	-	0,923
Placebo	104	54	75,56 (14,95)	81,14 (14,74)	4,35 (2,10)	[-2,80; 6,72]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	70,89 (16,40)	78,20 (17,30)	6,04 (1,76)	2,31	0,397	-	
Placebo	66	36	68,85 (13,72)	73,90 (21,31)	3,73 (2,54)	[-3,05; 7,67]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	80,63 (13,68)	87,28 (11,17)	3,28 (5,93)	-1,16	0,876	-	0,683
Placebo	10	5	74,17 (8,50)	84,23 (20,39)	4,44 (8,50)	[-15,78; 13,45]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	72,94 (15,65)	80,49 (16,80)	6,12 (1,22)	1,97	0,290	-	
Placebo	160	85	72,72 (15,04)	77,89 (17,83)	4,15 (1,66)	[-1,68; 5,63]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	70,14 (16,24)	78,63 (17,34)	1,35 (3,84)	5,73	0,121	-	0,220
Placebo	45	19	74,23 (11,63)	74,96 (15,57)	0,79 (3,25)	[-1,53; 12,99]			(33,39 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**Nc**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	74,65 (15,26)	81,99 (16,13)	6,12 (1,30)	0,55	0,788	-	
Placebo	125	71	72,46 (15,44)	79,13 (18,49)	5,56 (1,69)	[-3,48; 4,59]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	73,29 (15,04)	78,66 (16,09)	3,52 (1,79)	-0,65	0,803	-	0,193
Placebo	90	42	74,58 (15,63)	79,48 (12,34)	4,18 (2,42)	[-5,78; 4,48]			(41,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	73,55 (16,17)	83,21 (16,72)	8,03 (1,59)	4,03	0,104	-	
Placebo	80	48	71,09 (13,83)	77,16 (21,73)	4,01 (2,18)	[-0,83; 8,88]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	72,90 (16,89)	80,26 (17,39)	5,61 (1,50)	-2,12	0,356	-	0,008
Placebo	98	53	71,42 (13,00)	81,01 (15,52)	7,73 (2,08)	[-6,63; 2,39]			(85,85 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	74,25 (13,57)	82,23 (15,07)	6,63 (1,87)	7,57	0,008	0,50	
Placebo	72	37	74,75 (16,94)	74,29 (20,44)	-0,94 (2,50)	[2,00; 13,13]		[0,10; 0,91]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General.; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Körperliches Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	16,89 (6,80)	22,67 (5,09)	5,59 (0,63)	3,21	< 0,001	0,57	<0,001
Placebo	76	42	16,69 (6,98)	19,60 (5,99)	2,38 (0,82)	[1,50; 4,92]		[0,20; 0,95]	(92,48 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	17,71 (5,98)	21,82 (5,38)	3,44 (0,63)	-1,12	0,168	-	
Placebo	94	48	18,32 (6,28)	22,90 (4,35)	4,56 (0,81)	[-2,71; 0,47]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	18,57 (5,76)	23,02 (4,89)	4,06 (0,61)	0,97	0,233	-	0,974
Placebo	104	54	18,70 (5,95)	22,04 (4,65)	3,09 (0,76)	[-0,63; 2,58]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	16,23 (6,69)	21,49 (5,48)	5,05 (0,67)	0,93	0,308	-	
Placebo	66	36	16,00 (7,26)	20,33 (6,32)	4,12 (0,91)	[-0,87; 2,73]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	18,50 (5,02)	23,23 (3,17)	4,68 (2,32)	1,06	0,670	-	0,933
Placebo	10	5	16,50 (5,20)	22,40 (6,84)	3,61 (3,09)	[-3,83; 5,96]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	17,26 (6,44)	22,13 (5,38)	4,39 (0,46)	0,85	0,174	-	
Placebo	160	85	17,64 (6,70)	21,29 (5,36)	3,54 (0,59)	[-0,38; 2,07]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	16,52 (6,57)	22,24 (5,37)	2,42 (1,33)	2,97	0,016	0,02	0,050
Placebo	45	19	17,00 (4,90)	19,66 (6,32)	2,20 (1,14)	[0,56; 5,39]		[-0,49; 0,54]	(73,94 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Letermovir	223	125	17,64 (6,27)	22,20 (5,22)	4,01 (0,49)	0,22	0,753	-	
Placebo	125	71	17,72 (6,97)	21,81 (5,10)	3,80 (0,61)	[-1,13; 1,56]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	17,32 (6,12)	21,67 (5,35)	3,61 (0,68)	0,42	0,632	-	0,514
Placebo	90	42	18,79 (6,09)	21,81 (4,51)	3,19 (0,87)	[-1,30; 2,14]			(0,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	17,36 (6,58)	22,74 (5,12)	5,13 (0,60)	1,21	0,146	-	
Placebo	80	48	16,44 (6,95)	20,96 (6,11)	3,92 (0,78)	[-0,42; 2,83]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	17,55 (6,28)	22,18 (5,19)	4,35 (0,58)	-0,26	0,738	-	0,026
Placebo	98	53	16,94 (6,75)	22,25 (4,83)	4,61 (0,75)	[-1,77; 1,26]			(79,71 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	16,97 (6,55)	22,27 (5,42)	4,52 (0,70)	2,46	0,010	0,44	
Placebo	72	37	18,52 (6,39)	20,07 (5,98)	2,06 (0,90)	[0,59; 4,34]		[0,04; 0,85]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	22,42 (4,01)	21,19 (5,53)	-1,44 (0,50)	0,78	0,342	-	0,256
Placebo	76	42	23,25 (3,28)	21,06 (5,50)	-2,22 (0,71)	[-0,83; 2,39]			(22,47 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	23,67 (3,93)	22,47 (4,88)	-1,40 (0,51)	-0,49	0,520	-	
Placebo	94	48	21,84 (5,92)	21,56 (6,03)	-0,91 (0,69)	[-1,98; 1,00]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	23,14 (4,11)	22,32 (4,73)	-1,05 (0,49)	0,11	0,883	-	0,909
Placebo	104	54	22,58 (5,40)	21,94 (4,82)	-1,16 (0,64)	[-1,37; 1,59]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	23,09 (3,93)	21,48 (5,61)	-1,90 (0,52)	0,24	0,776	-	
Placebo	66	36	22,33 (4,27)	20,42 (6,91)	-2,14 (0,77)	[-1,41; 1,89]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	25,03 (3,04)	24,82 (2,59)	-0,77 (1,78)	1,08	0,642	-	0,656
Placebo	10	5	22,42 (2,50)	21,73 (4,98)	-1,85 (2,61)	[-3,48; 5,63]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	22,98 (4,03)	21,64 (5,31)	-1,50 (0,37)	0,01	0,982	-	
Placebo	160	85	22,48 (5,04)	21,31 (5,83)	-1,51 (0,51)	[-1,12; 1,15]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	22,42 (3,96)	20,13 (6,16)	-1,13 (1,18)	-0,86	0,455	-	0,344
Placebo	45	19	22,50 (3,84)	20,96 (4,05)	-1,51 (1,00)	[-3,12; 1,40]			(0,00 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	23,37 (4,00)	22,62 (4,59)	-0,69 (0,39)	0,38	0,547	-	
Placebo	125	71	22,47 (5,18)	21,43 (6,16)	-1,07 (0,52)	[-0,87; 1,63]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	23,28 (3,62)	21,79 (4,97)	-1,64 (0,54)	-0,86	0,287	-	0,093
Placebo	90	42	22,32 (5,37)	22,02 (4,19)	-0,77 (0,74)	[-2,46; 0,73]			(64,63 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	22,97 (4,32)	21,96 (5,47)	-1,28 (0,48)	1,01	0,187	-	
Placebo	80	48	22,63 (4,55)	20,73 (6,83)	-2,30 (0,66)	[-0,49; 2,52]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	22,31 (4,20)	21,44 (5,67)	-1,60 (0,46)	-0,37	0,608	-	0,309
Placebo	98	53	23,01 (4,85)	21,90 (4,75)	-1,23 (0,64)	[-1,79; 1,04]			(3,24 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	24,42 (3,33)	22,66 (4,29)	-1,22 (0,57)	0,79	0,373	-	
Placebo	72	37	21,72 (5,04)	20,52 (6,95)	-2,01 (0,78)	[-0,95; 2,54]			

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Emotionales Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	18,66 (3,62)	18,80 (4,35)	0,52 (0,44)	1,30	0,060	-	0,032
Placebo	76	42	17,83 (3,69)	17,32 (4,80)	-0,78 (0,61)	[-0,05; 2,66]			(78,20 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	19,00 (3,96)	19,33 (3,95)	0,12 (0,44)	-0,72	0,265	-	
Placebo	94	48	19,34 (3,12)	19,97 (4,02)	0,84 (0,60)	[-1,98; 0,54]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	19,55 (3,32)	19,90 (3,89)	0,42 (0,43)	0,28	0,656	-	0,900
Placebo	104	54	19,15 (3,27)	19,34 (4,22)	0,14 (0,55)	[-0,97; 1,54]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	18,21 (4,11)	18,34 (4,24)	0,22 (0,46)	0,41	0,572	-	
Placebo	66	36	17,97 (3,63)	17,82 (4,99)	-0,18 (0,67)	[-1,00; 1,82]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	21,00 (2,00)	20,04 (3,20)	-0,69 (1,56)	-1,40	0,476	-	0,395
Placebo	10	5	20,25 (2,22)	20,50 (3,57)	0,71 (2,24)	[-5,27; 2,47]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	18,70 (3,86)	19,00 (4,20)	0,32 (0,32)	0,32	0,509	-	
Placebo	160	85	18,58 (3,49)	18,63 (4,62)	-0,00 (0,44)	[-0,64; 1,29]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	18,21 (3,75)	18,98 (4,58)	-0,26 (1,02)	1,00	0,307	-	0,359
Placebo	45	19	18,80 (4,11)	18,53 (4,75)	-0,24 (0,86)	[-0,92; 2,91]			(0,00 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	19,08 (3,81)	19,12 (3,96)	-0,09 (0,34)	-0,03	0,963	-	
Placebo	125	71	18,63 (3,31)	18,79 (4,56)	-0,06 (0,45)	[-1,09; 1,04]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	18,71 (3,90)	18,14 (4,45)	-0,55 (0,47)	-0,66	0,337	-	0,067
Placebo	90	42	18,51 (3,80)	18,63 (4,14)	0,11 (0,64)	[-2,00; 0,69]			(70,30 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	18,96 (3,74)	19,98 (3,62)	0,98 (0,42)	1,07	0,099	-	
Placebo	80	48	18,80 (3,12)	18,82 (4,97)	-0,09 (0,57)	[-0,20; 2,33]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	18,99 (3,93)	19,04 (4,29)	0,28 (0,40)	-0,31	0,614	-	0,201
Placebo	98	53	18,28 (2,78)	18,95 (4,47)	0,59 (0,55)	[-1,51; 0,89]			(38,76 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	18,62 (3,64)	19,08 (3,91)	0,15 (0,50)	0,93	0,217	-	
Placebo	72	37	19,21 (4,21)	18,42 (4,76)	-0,78 (0,67)	[-0,55; 2,42]			

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala Funktionales Wohlbefinden des FACT-BMT an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	13,81 (6,01)	17,93 (5,91)	3,45 (0,67)	1,98	0,057	-	0,081
Placebo	76	42	14,83 (5,82)	16,14 (6,47)	1,48 (0,92)	[-0,06; 4,01]			(67,21 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	14,40 (6,14)	17,72 (6,46)	2,12 (0,67)	-0,49	0,611	-	
Placebo	94	48	13,43 (5,24)	17,43 (5,96)	2,61 (0,90)	[-2,38; 1,40]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	14,99 (6,04)	18,86 (5,60)	3,07 (0,65)	0,72	0,450	-	0,925
Placebo	104	54	15,13 (5,58)	17,82 (5,47)	2,35 (0,83)	[-1,15; 2,59]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	13,37 (6,03)	16,89 (6,57)	2,57 (0,71)	0,86	0,424	-	
Placebo	66	36	12,55 (5,14)	15,33 (6,97)	1,72 (1,01)	[-1,25; 2,96]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	16,10 (6,67)	19,19 (3,98)	0,98 (2,36)	-1,18	0,686	-	0,519
Placebo	10	5	15,00 (4,24)	19,60 (6,15)	2,16 (3,37)	[-6,92; 4,56]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	14,00 (6,03)	17,71 (6,33)	2,88 (0,49)	0,76	0,297	-	
Placebo	160	85	14,01 (5,60)	16,66 (6,20)	2,12 (0,66)	[-0,67; 2,20]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	12,98 (6,16)	17,28 (6,35)	1,01 (1,52)	2,00	0,167	-	0,284
Placebo	45	19	15,93 (4,35)	15,82 (6,19)	0,78 (1,28)	[-0,84; 4,84]			(12,94 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	14,56 (6,00)	18,04 (6,13)	3,00 (0,52)	0,22	0,781	-	
Placebo	125	71	13,63 (5,70)	17,10 (6,22)	2,78 (0,67)	[-1,36; 1,81]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	13,99 (6,02)	17,07 (5,93)	1,88 (0,72)	0,13	0,896	-	0,490
Placebo	90	42	14,95 (5,88)	17,02 (4,42)	1,74 (0,97)	[-1,89; 2,15]			(0,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	14,26 (6,14)	18,53 (6,38)	3,46 (0,64)	1,11	0,254	-	
Placebo	80	48	13,22 (5,09)	16,66 (7,47)	2,35 (0,87)	[-0,80; 3,02]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	14,05 (6,56)	17,61 (6,46)	2,70 (0,60)	-0,89	0,325	-	0,006
Placebo	98	53	13,19 (4,80)	17,91 (5,90)	3,58 (0,83)	[-2,65; 0,88]			(86,57 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	14,25 (5,30)	18,22 (5,75)	3,02 (0,75)	3,02	0,007	0,50	
Placebo	72	37	15,30 (6,28)	15,28 (6,38)	-0,00 (1,00)	[0,83; 5,21]		[0,09; 0,91]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala BMTS, spezifische Aspekte für Patienten mit Stammzelltransplantation an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	24,46 (5,98)	28,06 (6,33)	3,30 (0,71)	4,00	< 0,001	0,63	0,001
Placebo	76	42	24,61 (5,69)	24,62 (7,51)	-0,69 (0,96)	[1,89; 6,11]		[0,25; 1,00]	(91,58 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	24,87 (6,01)	27,76 (6,40)	2,18 (0,71)	-1,06	0,288	-	
Placebo	94	48	25,14 (5,91)	28,39 (5,64)	3,24 (0,94)	[-3,03; 0,90]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	26,04 (5,91)	29,54 (6,05)	2,66 (0,69)	1,52	0,131	-	0,896
Placebo	104	54	26,40 (5,46)	27,88 (6,30)	1,14 (0,88)	[-0,45; 3,48]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	23,46 (5,81)	26,43 (6,30)	2,79 (0,75)	1,32	0,241	-	
Placebo	66	36	22,76 (5,62)	24,75 (7,19)	1,47 (1,06)	[-0,89; 3,53]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	27,50 (7,41)	29,12 (4,89)	1,58 (2,51)	0,26	0,933	-	0,727
Placebo	10	5	25,50 (5,26)	28,40 (7,40)	1,32 (3,55)	[-5,77; 6,29]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	24,49 (5,85)	27,80 (6,46)	2,68 (0,52)	1,36	0,078	-	
Placebo	160	85	24,87 (5,84)	26,52 (6,81)	1,32 (0,70)	[-0,15; 2,88]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	23,93 (6,04)	27,35 (7,04)	0,09 (1,60)	3,42	0,025	0,06	0,109
Placebo	45	19	26,47 (5,67)	25,05 (7,15)	-0,54 (1,35)	[0,43; 6,41]		[-0,46; 0,58]	(61,00 %)
Hohes Risiko									

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Letermovir	223	125	24,96 (5,96)	28,13 (6,06)	2,69 (0,55)	0,63	0,459	-	
Placebo	125	71	24,54 (5,79)	27,05 (6,71)	2,06 (0,71)	[-1,04; 2,30]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	24,14 (6,16)	27,38 (6,14)	2,53 (0,76)	0,71	0,512	-	0,456
Placebo	90	42	25,13 (5,75)	26,86 (5,41)	1,82 (1,02)	[-1,42; 2,85]			(0,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	25,15 (5,81)	28,40 (6,55)	2,73 (0,68)	1,83	0,076	-	
Placebo	80	48	24,68 (5,88)	26,43 (7,89)	0,90 (0,92)	[-0,19; 3,85]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	24,56 (6,32)	27,97 (6,52)	2,92 (0,64)	0,01	0,994	-	0,041
Placebo	98	53	24,53 (6,00)	27,71 (5,88)	2,91 (0,88)	[-1,87; 1,88]			(76,11 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	24,77 (5,42)	27,69 (6,12)	2,11 (0,80)	3,11	0,009	0,49	
Placebo	72	37	25,42 (5,50)	25,08 (7,79)	-0,99 (1,06)	[0,79; 5,42]		[0,08; 0,89]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskala der 12 Fragen des BMTS, spezifische Aspekte für Patienten mit Stammzelltransplantation an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	83	25,13 (6,05)	28,80 (6,47)	3,22 (0,71)	3,75	0,001	0,59	0,001
Placebo	76	42	25,61 (5,47)	25,61 (7,50)	-0,54 (0,96)	[1,63; 5,87]		[0,21; 0,96]	(91,15 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	95	24,99 (5,99)	27,83 (6,40)	2,16 (0,71)	-1,20	0,232	-	
Placebo	94	48	25,27 (6,06)	28,59 (5,59)	3,36 (0,95)	[-3,17; 0,77]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	84	26,45 (5,82)	30,01 (6,09)	2,65 (0,69)	1,35	0,179	-	0,855
Placebo	104	54	26,83 (5,42)	28,42 (6,27)	1,31 (0,88)	[-0,62; 3,32]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	23,79 (5,91)	26,74 (6,37)	2,70 (0,75)	1,07	0,340	-	
Placebo	66	36	23,42 (5,74)	25,38 (6,95)	1,62 (1,06)	[-1,14; 3,28]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	27,50 (7,41)	29,19 (4,79)	1,71 (2,52)	0,32	0,916	-	0,796
Placebo	10	5	26,00 (4,32)	28,50 (7,25)	1,39 (3,56)	[-5,72; 6,37]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	165	24,88 (5,88)	28,21 (6,55)	2,64 (0,52)	1,15	0,138	-	
Placebo	160	85	25,39 (5,86)	27,12 (6,69)	1,49 (0,70)	[-0,37; 2,66]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	53	24,33 (5,93)	27,86 (7,06)	0,19 (1,60)	3,09	0,043	0,04	0,134
Placebo	45	19	27,00 (6,04)	25,79 (7,04)	-0,28 (1,36)	[0,09; 6,09]		[-0,47; 0,56]	(55,57 %)

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	
Hohes Risiko									
Letermovir	223	125	25,32 (6,03)	28,46 (6,17)	2,66 (0,55)	0,47	0,581	-	
Placebo	125	71	25,06 (5,69)	27,58 (6,59)	2,19 (0,71)	[-1,20; 2,14]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	87	24,63 (6,07)	27,78 (6,31)	2,44 (0,76)	0,53	0,628	-	0,475
Placebo	90	42	25,77 (5,70)	27,42 (5,41)	1,91 (1,02)	[-1,61; 2,66]			(0,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	91	25,42 (5,95)	28,76 (6,54)	2,73 (0,68)	1,60	0,122	-	
Placebo	80	48	25,10 (5,89)	27,01 (7,68)	1,13 (0,92)	[-0,43; 3,63]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	25,05 (6,35)	28,45 (6,65)	2,88 (0,64)	-0,25	0,796	-	0,033
Placebo	98	53	25,09 (6,04)	28,39 (5,75)	3,13 (0,88)	[-2,12; 1,63]			(77,90 %)
Negativ									
Letermovir	122	64	24,93 (5,43)	27,91 (6,10)	2,07 (0,80)	2,98	0,012	0,47	
Placebo	72	37	25,91 (5,42)	25,50 (7,60)	-0,91 (1,06)	[0,66; 5,29]		[0,06; 0,87]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017
b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set
c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)
d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme
e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.
BMTS: Stammzelltransplantat Subskala; CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 54 Jahre									
Letermovir	157	82	60,91 (22,04)	79,37 (15,39)	16,34 (2,26)	8,39	0,007	0,42	0,025
Placebo	76	40	61,82 (18,46)	69,95 (20,65)	7,95 (2,93)	[2,31; 14,46]		[0,04; 0,80]	(80,20 %)
≥ 54 Jahre									
Letermovir	168	92	62,79 (19,31)	76,30 (16,35)	11,60 (2,28)	-1,13	0,696	-	
Placebo	94	46	61,29 (20,00)	77,21 (15,95)	12,73 (2,90)	[-6,82; 4,56]			
Geschlecht									
Männlich									
Letermovir	176	80	65,19 (18,87)	78,62 (16,87)	12,37 (2,21)	2,71	0,352	-	0,750
Placebo	104	51	65,70 (17,33)	75,30 (15,06)	9,66 (2,71)	[-3,01; 8,43]			(0,00 %)
Weiblich									
Letermovir	149	94	59,33 (21,56)	77,01 (15,15)	16,01 (2,38)	4,10	0,205	-	
Placebo	66	35	55,74 (20,42)	71,69 (22,75)	11,92 (3,23)	[-2,25; 10,45]			
Land									
Deutschland									
Letermovir	21	13	65,20 (17,67)	78,73 (15,43)	12,54 (8,05)	4,43	0,613	-	0,896
Placebo	10	5	57,00 (19,25)	71,00 (24,18)	8,11 (10,80)	[-12,79; 21,65]			(0,00 %)
Rest der Welt									
Letermovir	304	161	61,68 (20,79)	77,67 (16,02)	14,11 (1,65)	3,25	0,142	-	
Placebo	160	81	61,79 (19,30)	74,01 (18,31)	10,86 (2,12)	[-1,09; 7,60]			
CMV-Risikogruppe									
Sehr hohes Risiko									
Letermovir	102	51	59,42 (21,96)	77,00 (17,05)	9,04 (4,69)	8,16	0,059	-	0,193
Placebo	45	19	63,40 (19,56)	68,92 (23,68)	7,33 (4,00)	[-0,30; 16,62]			(40,98 %)

Studie: MK-8228-001[a]						**Letermovir vs. Placebo**			
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert bei Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert bei Woche 48 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 48 (SE)[d]**	**Mittelwert-differenz[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**	**Studie: MK-8228-001[a]**	**p-Wert für Interaktion Test (I^2)**
Hohes Risiko									
Letermovir	223	123	62,78 (20,09)	78,06 (15,52)	13,26 (1,74)	1,71	0,484	-	
Placebo	125	67	61,05 (19,25)	75,22 (16,75)	11,55 (2,19)	[-3,09; 6,52]			
Dosierung									
240 mg (+CsA)									
Letermovir	162	82	58,50 (20,53)	75,21 (17,37)	13,45 (2,45)	3,42	0,279	-	0,982
Placebo	90	39	62,77 (19,19)	73,03 (16,77)	10,03 (3,14)	[-2,77; 9,60]			(0,00 %)
480 mg									
Letermovir	163	92	64,74 (20,27)	80,01 (14,25)	14,26 (2,15)	3,32	0,252	-	
Placebo	80	47	60,41 (19,39)	74,50 (20,04)	10,94 (2,76)	[-2,37; 9,01]			
Serostatus des Spenders									
Positiv									
Letermovir	200	113	62,77 (21,81)	78,28 (15,59)	12,88 (2,06)	-0,00	> 0,999	-	0,064
Placebo	98	52	62,24 (19,61)	77,81 (15,99)	12,89 (2,66)	[-5,29; 5,29]			(70,77 %)
Negativ									
Letermovir	122	60	60,24 (18,47)	76,80 (16,78)	15,48 (2,56)	8,06	0,019	0,41	
Placebo	72	34	60,41 (18,82)	67,75 (20,66)	7,42 (3,24)	[1,32; 14,80]		[-0,01; 0,84]	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set

c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Daten für die Analyse (Full-Analysis-Set)

d: cLDA Modell stratifiziert nach Studientherapie, CMV-Risikogruppe und Studienzeitpunkt unter der 'Missing at Random' Annahme

e: Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird als Hedges'g angegeben. Sie wird nur berechnet, wenn die Mittelwertdifferenz statistisch signifikant ist.

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin; EQ VAS: EuroQoL Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich sowohl anhand des Gesamtscores des FACT-BMT, des Gesamtscores des FACT-BMT basierend auf 12-Fragen, des FACT-G als auch anhand der Subskalen Körperliches Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden, BMTS und BMTS basierend auf 12-Fragen und des EQ-VAS Effektmodifikationen des Behandlungseffekts durch das Merkmal Alter ableiten (Tabelle 4-91 bis Tabelle 4-100). In den Subgruppenanalysen dieser Lebensqualitätsfragebögen profitierten Patienten im Alter < 54 Jahre statistisch signifikant durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Placebo hinsichtlich ihrer jeweiligen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während bei Patienten im Alter ≥ 54 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorhanden ist.

Gleichzeitig sind Effektmodifikationen des Behandlungseffekts durch das Merkmal Serostatus des Spenders aus den Interaktionstests des Gesamtscores des FACT-BMT, des Gesamtscores des FACT-BMT basierend auf 12-Fragen, des FACT-G sowie den Subskalen Körperliches Wohlbefinden, Funktionales Wohlbefinden, BMTS und BMTS basierend auf 12-Fragen zu beobachten (Tabelle 4-91 bis Tabelle 4-94 und Tabelle 4-97 bis Tabelle 4-99). In diesen Fällen lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Patienten aus der Letermovir-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ablesen, die eine Stammzelltransplantation von einem seronegativen Spender erhalten haben.

Für die Subgruppenanalysen der Subskala Körperliches Wohlbefinden ist zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Risikostatus festzustellen (Tabelle 4-94). Patienten, die ein sehr hohes Risiko für eine CMV-Reaktivierung haben, zeigen eine statistisch signifikant größere Verbesserung bezüglich der körperlichen Lebensqualität unter Letermovir als unter Placebo.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für den FACT-BMT Gesamtscore mit einer MID von 5 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Responder FACT-BMT 5 Punkte Woche 48		**Patienten mit Ereignis**[c]		**Patienten mit Ereignis**[c]	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[d]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[e]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	99 (63,1)	76	39 (51,3)	1,30 [0,94; 1,79]	0,115	0,456
≥ 54 Jahre	168	102 (60,7)	94	52 (55,3)	1,10 [0,82; 1,48]	0,533	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	115 (65,3)	104	57 (54,8)	1,19 [0,90; 1,58]	0,220	0,974
Weiblich	149	86 (57,7)	66	34 (51,5)	1,20 [0,84; 1,72]	0,318	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	12 (57,1)	10	7 (70,0)	0,90 [0,40; 2,05]	0,801	0,495
Rest der Welt	304	189 (62,2)	160	84 (52,5)	1,21 [0,96; 1,52]	0,104	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	62 (60,8)	45	22 (48,9)	1,42 [0,88; 2,32]	0,154	0,374
Hohes Risiko	223	139 (62,3)	125	69 (55,2)	1,11 [0,88; 1,42]	0,377	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	98 (60,5)	90	48 (53,3)	1,21 [0,86; 1,69]	0,277	0,866
480 mg	163	103 (63,2)	80	43 (53,8)	1,16 [0,88; 1,53]	0,294	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	125 (62,5)	98	59 (60,2)	1,05 [0,82; 1,36]	0,686	0,224
Negativ	122	76 (62,3)	72	32 (44,4)	1,43 [0,94; 2,19]	0,098	(32,41 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin A; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für die 12-Fragen des FACT-BMT Gesamtscore mit einer MID von 5 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Responder FACT-BMT 12-Item 5 Punkte Woche 48		**Patienten mit Ereignis**[c]		**Patienten mit Ereignis**[c]	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[d]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[e]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	104 (66,2)	76	39 (51,3)	1,36 [0,99; 1,86]	0,055	0,287
≥ 54 Jahre	168	102 (60,7)	94	53 (56,4)	1,08 [0,80; 1,45]	0,629	(11,76 %)
Geschlecht							
Männlich	176	119 (67,6)	104	58 (55,8)	1,20 [0,92; 1,58]	0,182	0,933
Weiblich	149	87 (58,4)	66	34 (51,5)	1,23 [0,85; 1,76]	0,271	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	12 (57,1)	10	7 (70,0)	0,91 [0,41; 2,04]	0,817	0,485
Rest der Welt	304	194 (63,8)	160	85 (53,1)	1,22 [0,98; 1,54]	0,080	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	66 (64,7)	45	22 (48,9)	1,50 [0,93; 2,41]	0,098	0,277
Hohes Risiko	223	140 (62,8)	125	70 (56,0)	1,11 [0,87; 1,42]	0,387	(15,46 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	100 (61,7)	90	48 (53,3)	1,22 [0,87; 1,71]	0,238	0,845
480 mg	163	106 (65,0)	80	44 (55,0)	1,17 [0,88; 1,55]	0,270	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	128 (64,0)	98	59 (60,2)	1,07 [0,83; 1,39]	0,607	0,235
Negativ	122	78 (63,9)	72	33 (45,8)	1,44 [0,95; 2,17]	0,086	(29,10 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

BMTS: Stammzelltransplantat Subskala; CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin A; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für FACT-G mit einer MID von 4 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Responder FACT-G 4 Punkte Woche 48		**Patienten mit Ereignis**[c]		**Patienten mit Ereignis**[c]	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[d]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[e]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	100 (63,7)	76	37 (48,7)	1,37 [0,98; 1,93]	0,066	0,202
≥ 54 Jahre	168	103 (61,3)	94	55 (58,5)	1,03 [0,78; 1,37]	0,815	(38,52 %)
Geschlecht							
Männlich	176	116 (65,9)	104	57 (54,8)	1,18 [0,90; 1,55]	0,221	0,999
Weiblich	149	87 (58,4)	66	35 (53,0)	1,18 [0,83; 1,68]	0,353	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	12 (57,1)	10	6 (60,0)	0,89 [0,39; 2,01]	0,782	0,497
Rest der Welt	304	191 (62,8)	160	86 (53,8)	1,19 [0,95; 1,50]	0,125	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	65 (63,7)	45	21 (46,7)	1,51 [0,93; 2,47]	0,096	0,211
Hohes Risiko	223	138 (61,9)	125	71 (56,8)	1,07 [0,85; 1,35]	0,550	(36,05 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	95 (58,6)	90	46 (51,1)	1,19 [0,85; 1,66]	0,312	0,865
480 mg	163	108 (66,3)	80	46 (57,5)	1,15 [0,88; 1,49]	0,313	(0,00 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	128 (64,0)	98	58 (59,2)	1,07 [0,83; 1,37]	0,608	0,312
Negativ	122	75 (61,5)	72	34 (47,2)	1,35 [0,92; 2,00]	0,128	(2,01 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus; CsA: Cyclosporin A; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse für EQ-VAS mit einer MID von 10 an Woche 48 nach Transplantation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-8228-001[a]	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**		
Responder EQ-5D VAS 10 Punkte Woche 48		**Patienten mit Ereignis**[c]		**Patienten mit Ereignis**[c]	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio**[d]		**p-Wert für Interaktion**
	N[b]	**n (%)**	**N**[b]	**n (%)**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**[e]	**Test (I^2)**
Alter (Jahre)							
< 54 Jahre	157	98 (62,4)	76	39 (51,3)	1,28 [0,92; 1,78]	0,150	0,327
≥ 54 Jahre	168	101 (60,1)	94	55 (58,5)	1,03 [0,78; 1,36]	0,840	(0,00 %)
Geschlecht							
Männlich	176	105 (59,7)	104	55 (52,9)	1,11 [0,82; 1,50]	0,497	0,905
Weiblich	149	94 (63,1)	66	39 (59,1)	1,14 [0,85; 1,52]	0,380	(0,00 %)
Land							
Deutschland	21	11 (52,4)	10	6 (60,0)	0,89 [0,40; 1,98]	0,779	0,549
Rest der Welt	304	188 (61,8)	160	88 (55,0)	1,15 [0,92; 1,44]	0,226	(0,00 %)
CMV-Risikogruppe							
Sehr hohes Risiko	102	61 (59,8)	45	23 (51,1)	1,27 [0,80; 2,03]	0,315	0,550
Hohes Risiko	223	138 (61,9)	125	71 (56,8)	1,08 [0,86; 1,37]	0,499	(0,00 %)
Dosierung							
240 mg (+CsA)	162	103 (63,6)	90	46 (51,1)	1,29 [0,95; 1,75]	0,104	0,188
480 mg	163	96 (58,9)	80	48 (60,0)	0,98 [0,75; 1,28]	0,888	(42,42 %)
Serostatus des Spenders							
Positiv	200	120 (60,0)	98	57 (58,2)	1,05 [0,81; 1,36]	0,706	0,392
Negativ	122	79 (64,8)	72	37 (51,4)	1,28 [0,88; 1,84]	0,191	(0,00 %)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2017

b: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set (FAS)

c: Missing not at random Werte nach dokumentiertem Tod wurden nicht angerechnet.

d: Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und prä-spezifierter Subgruppe, wenn die gewohnten Maße Odds Ratio und Relatives Risiko über die Strata durch die Peto-Odds Ratio Methode und die Mantel-Haenszel Methode berechnet wurden, jeweils über die angerechneten Datensets.

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

CMV: Cytomegalievirus CsA: Cyclosporin A; EQ VAS: EuroQoL Visual Analog Scale.

Aus den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Responderanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich für kein Merkmal Effektmodifikationen der Behandlung ableiten (Tabelle 4-101 bis Tabelle 4-104).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Nutzenbewertung von Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MK-8228-001. Die Studie MK-8228-001 untersucht als zweiarmige Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Placebo und stellt damit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT („Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe) dar. Die Anwendungsdauer der Prophylaxe betrug bis zu 101 Tage (14 Wochen) ab Tag der Transplantation, da das Risiko, eine CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zu entwickeln in diesem Zeitraum am höchsten ist. Um den nachhaltigen Effekt von Letermovir zu prüfen wurde der primäre Endpunkt der Studie MK-8228-001 (Klinisch bedeutsame CMV-Infektion) bis 24 Wochen nach Transplantation erhoben. Um die Langzeitsicherheit von Letermovir nachzuweisen, wurden einzelne Endpunkte zusätzlich bis Woche 48 nach Transplantation erfasst. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt jeweils zum letzten verfügbaren Datenschnitt. In Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106 werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten dargestellt.

Tabelle 4-105: Übersicht zu Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
Endpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR/Peto-OR[a] [95 %-KI] p-Wert**
Mortalität[b]					
Gesamtmortalität	325	61 (18,8)	170	40 (23,5)	0,78 [0,55;1,11] 0,167
CMV-assoziierte Mortalität	325	9 (2,8)	170	23 (13,5)	0,19 [0,09;0,41] < 0,001
Morbidität					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion[c]	325	122 (37,5)	170	103 (60,6)	0,61 [0,51; 0,74] < 0,001
Einleiten einer PET[c]	325	119 (36,6)	170	101 (59,4)	0,61 [0,50; 0,74] < 0,001
Auftreten einer CMV-Organerkrankung[c]	325	120 (36,9)	170	68 (40,0)	0,91 [0,72; 1,15] 0,438
Bakterielle und fungale Infektionen[d]	325	112 (34,5)	170	55 (32,4)	1,05 [0,80; 1,36] 0,740
Akute und chronische GvHD[d]	325	190 (58,5)	170	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13] 0,653
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung oder CMV-Erkrankung[d]	325	10 (3,1)	170	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77] 0,009
Engraftment[c]	373	358 (96,0)	192	180 (93,8)	1,02 [0,98; 1,07] 0,263
Unerwünschte Ereignisse[d]					
Unerwünschte Ereignisse gesamt	373	365 (97,9)	192	192 (100,0)	0,22 [0,05; 0,94] 0,044
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	166 (44,5)	192	92 (47,9)	0,93 [0,77; 1,12] 0,45

Studie: MK-8228-001 **Endpunkt**	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR/Peto-OR[a] [95 %-KI] p-Wert**
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	373	73 (19,6)	192	99 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49] < 0,001
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	373	63 (16,9)	192	25 (13,0)	1,30 [0,84; 1,99] 0,268
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	373	3 (0,8)	192	3 (1,6)	0,49 [0,09; 2,66] 0,447

a: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorliegen.
b: Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
c: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 24 Wochen nach Transplantation
d: Ergebnisse basieren auf dem Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
e: Spezifische unerwünschte Ereignisse für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation. Dargestellt werden Unerwünschte Ereignisse nach Systemorkanklasse, die ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweisen.

CMV: Cytomegalievirus; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; OR: Odds Ratio RR: Relatives Risiko; PET: präemptive Therapie KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-106: Übersicht zu Ergebnissen für die patientenrelevanten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie MK-8228-001

Studie: MK-8228-001	**Letermovir**		**Placebo**		**Letermovir vs. Placebo**
Endpunkt	**N**	**Mittlere Differenz[c] von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)**	**N**	**Mittlere Differenz[c] von Studienbeginn zu Woche 48 nach Transplantation (SD)**	**Standadisierte Mittelwertdifferenz[d] [95 %-KI] p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]					
FACT-BMT Gesamtscore[b]	178	8,64 (1,58)	90	5,53 (2,16)	3,11 [-1,63; 7,84] 0,198
FACT-G	178	6,01 (1,18)	90	4,24(1,61)	1,78 [-1,75; 5,31] 0,322
Körperliches Wohlbefinden	178	4,43 (0,45)	90	3,57 (0,58)	0,86 [-0,32; 2,05] 0,151
Soziales/familiäres Wohlbefinden	178	-1,46 (0,35)	90	-1,55 (0,49)	0,09 [-1,01; 1,18] 0,875
Emotionales Wohlbefinden	178	0,27 (0,31)	90	0,06 (0,43)	0,22 [-0,71; 1,15] 0,645
Funktionales Wohlbefinden	178	2,79 (0,47)	90	2,14 (0,64)	0,64 [-0,74; 2,03] 0,363
BMTS[b]	178	2,62 (0,50)	90	1,34 (0,68)	1,28 [-0,18; 2,74] 0,085
EQ-5D VAS	174	13,99 (1,60)	86	10,72 (2,06)	3,27 [-0,91; 7,46] 0,125

a: Mittelwertdifferenzen für den hierfür letztverfügbaren Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation
b: Darstellung der Ergebnisse für die Auswertung mit 10 Fragen

c: Interpretation der Mittleren Differenz: Positive Werte >0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn; negative Werte <0 zeigen eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn.

d: Interpretation der Mittelwertdifferenz: Positive Werte >0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Letermovir im Vergleich zu Placebo; negative Werte <0 zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Placebo im Vergleich zu Letermovir.

BMTS: Bone Marrow Transplant Stem Cells; EQ-5D-VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analog Scale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist der Anteil der Todesfälle zu Woche 48 unter Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Placebo (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; p < 0,001). Der Anteil an CMV-assoziierter Mortalität liegt zu Woche 48 bei 2,8 % im Letermovir-Arm und bei 13,5 % im Placebo-Arm. Der Verlauf der KM-Kurve bestätigt die signifikante Senkung der Mortalität durch die prophylaktische Gabe von Letermovir gegenüber Placebo bei Patienten, die in Folge einer CMV-Reaktivierung oder CMV-Erkrankung verstarben (HR = 0,18; 95 %-KI: [0,08; 0,39]; p < 0,001]. Der statistisch signifikante Vorteil von Letermovir im Vergleich zu Placebo bei der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt von Letermovir auf den Endpunkt Gesamtmortalität bei und zeigt sich in den sehr ähnlichen Verläufen in den KM-Kurven. Zu Woche 48 nach Transplantation liegt eine Gesamtmortalität von 18,8 % im Letermovir-Arm vs. 23,5 % im Placebo-Arm vor. 24 Wochen nach Transplantation ist sogar ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo hinsichtlich der Gesamtmortalität zu beobachten (RR = 0,60; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; p = 0,037).

Unter Betrachtung des zeitlichen Risikoverlaufs der CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ist dieses Ergebnis nicht überraschend und klinisch plausibel: ein Großteil der Ereignisse „Klinisch bedeutsame CMV-Infektionen“ ereignet sich innerhalb der ersten 100 Tage (ca. 14 Wochen) nach Transplantation. Der direkte Zusammenhang zwischen der Anzahl der Todesfälle und den klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen ist daher 24 Wochen nach Transplantation stärker ausgeprägt als 48 Wochen nach Transplantation. Nach Woche 24 treten deutlich weniger klinisch bedeutsame CMV-Reaktivierungen auf. Daher kann angenommen werden, dass weniger Todesfälle zu Woche 48 in direktem Zusammenhang mit einer CMV-Reaktivierung bzw. einer CMV-Erkrankung stehen. Diese Hypothese wird durch die vorliegenden Analysen zum Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität bestätigt.

Für die Gesamtmortalität zeigt die Subgruppenanalyse 48 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,024). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,47; 95 %-KI: [0,27; 0,83]; p < 0,009); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,09; 95 %-KI: [0,69; 1,72]; p = 0,706).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der Anteil der Patienten mit Klinisch bedeutsamer CMV-Infektion ist 24 Wochen nach Transplantation unter Anwendung von Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Anwendung von Placebo (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; p < 0,001).

Für die Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zeigt die Subgruppenanalyse 24 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,043). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prophylaxe mit Letermovir zu beobachten (Männer: RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,92]; p = 0,009; Frauen: RR = 0,49; 95 %-KI: [0,37; 0,65]; p < 0,001).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Bakterielle und fungale Infektionen

Für das Auftreten von Bakteriellen und fungalen Infektionen zeigt sich 48 Wochen nach Transplantation kein signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo (RR = 1,05; 95 %-KI: [0,80; 1,36]; p = 0,740).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Akute und chronische GvHD

Für den Endpunkt Akute und chronische GvHD zeigen die Ergebnisse keinen Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir und Placebo (RR = 0,97; 95 %-KI: [0,83; 1,13]; p = 0,653).

Die Subgruppenanalyse zeigt 48 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p = 0,022). Bei Frauen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,79; 95 %-KI: [0,63; 0,98]; p < 0,036); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,12; 95 %-KI: [0,91; 1,38]; p = 0,270).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den übrigen betrachteten Subgruppen.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Für den Anteil an Patienten mit einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77]; p = 0,009).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Engraftment

Für den Endpunkt Engraftment zeigen die Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Placebo (RR = 1,02; 95 %-KI: [0,98; 1,07]; p = 0,263).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den betrachteten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT ist unter Letermovir zwei Wochen nach Behandlungsende (Woche 16) ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse als unter Anwendung von Placebo zu beobachten. Für Unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Peto-OR von 0,22 (95 %-KI: [0,05; 0,94]; p = 0,044). Für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ergibt sich ein RR von 0,38 (95 %-KI: [0,30; 0,49]; p < 0,001)

Für die weiteren betrachteten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anwendung von Letermovir und Placebo zu Woche 16 zu beobachten.

Die Subgruppenanalysen zeigen für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 16 Wochen nach Transplantation eine Effektmodifikation durch das Geschlecht bzw. das Alter. Im Hinblick auf Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist bei Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (RR = 0,62; 95 %-KI: [0,48; 0,81]; p = 0,001); bei Männern zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR = 1,27; 95 %-KI: [0,97; 1,66]; p = 0,071). In Bezug auf den Endpunkt Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist in der Gruppe der Patienten ≥ 54 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir zu beobachten (Peto-OR = 0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,63]; p = 0,019); in der Gruppe der Patienten < 54 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (Peto-OR = 4,45; 95 %-KI: [0,39; 50,25]; p = 0,306).

Es gibt keine Anzeichen für Effektmodifikationen in den weiteren betrachteten Subgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt 48 Wochen nach Transplantation lässt sich jedoch auf Basis des FACT-BMT Gesamtscores und ebenfalls für die Subskalen Körperliches Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden, Funktionales Wohlbefinden und BMTS eine numerisch größere Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline durch eine Prophylaxe mit Letermovir im Vergleich zu Placebo beobachten.

Es sind Anzeichen für eine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Serostatus des Spenders zu beobachten.

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 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***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 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 3 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 4-108: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
Nicht zutreffend			●	●	●
			etc.		

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 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	
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 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend						

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 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

4.3.2.2 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*
- *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 4-112: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend				

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

4.3.2.3 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.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.3.2 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.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

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 des zu bewertenden Arzneimittels Letermovir wird auf Grundlage der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie MK-8228-001 vorgenommen.

Das Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT gegenüber Placebo zu untersuchen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2). Mit der Studie MK-8228-001 kann eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT für die Nutzenbewertung von Letermovir herangezogen werden.

Gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 6 der VerfO des G-BA entspricht die Studie MK-8228-001 der Evidenzstufe Ib (10). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch auf Ebene der Endpunkte kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie MK-8228-001 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Letermovir und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis 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.

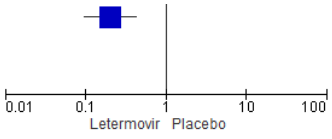
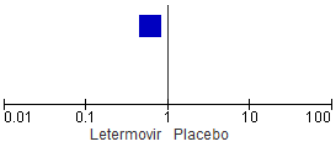
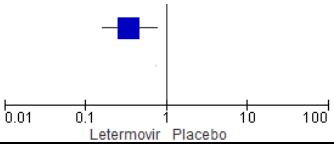
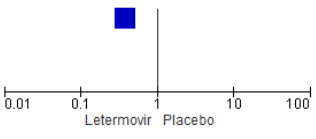
Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *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.

Auf Basis der berichteten Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1) der Studie MK-8228-001 lässt sich, wie in Tabelle 4-116 dargestellt, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe, auf Endpunktebene feststellen.

Tabelle 4-116: Ausmaß des Zusatznutzens von Letermovir gegenüber Placebo auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Letermovir gegenüber Placebo**	**Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität				
CMV-assoziierte Mortalität	RR=0.19 [0.09; 0.41] 2,8% vs. 13,5% p=0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Morbidität				
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	RR=0.61 [0.51; 0.74] 37,5% vs. 60,6% p< 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung	RR=0.35 [0.16; 0.77] 3,1% vs. 8,8% p=0.009	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
Unerwünschte Ereignisse				
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR=0.38 [0.30; 0.49] 19,6 % vs. 51,6 % p < 0.001	Erheblicher Zusatznutzen		Hinweis
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko				

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer HSCT wie folgt:

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität wurden die Gesamtmortalität und die CMV-assoziierte Mortalität untersucht. Für den Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität ist der Anteil der Todesfälle zu Woche 48 unter Letermovir statistisch signifikant geringer als unter Placebo (RR = 0,19; 95 %-KI: [0,09; 0,41]; p < 0,001). Der statistisch signifikante Vorteil der CMV-assoziierten Mortalität trägt maßgeblich zu dem positiven Effekt von Letermovir auf den Endpunkt Gesamtmortalität bei (Gesamtmortalität zu Woche 48 nach Transplantation: 18,8 % im Letermovir-Arm vs. 23,5 % im Placebo-Arm).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität wurde als niedrig bewertet.

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Die CMV-assoziierte Mortalität der Patienten konnte durch eine Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich reduziert werden. Dieser Vorteil findet sich auch in der Gesamtmortalität wieder.

Für die Mortalität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,61; 95 %-KI: [0,51; 0,74]; p < 0,001). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass das Risiko für Patienten unter Anwendung von Letermovir eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu entwickeln um 71 % geringer ist als unter Anwendung von Placebo (HR = 0,29; [95 % KI]: [0,21; 0,42]; p < 0,001).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde als niedrig bewertet. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Effektes der Prophylaxe durch Letermovir über sämtliche betrachteten Subgruppen hinweg.

Die direkten und indirekten Folgen der CMV-Virämie in Folge der Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion können bei immunsupprimierten CMV-seropositiven Patienten zu lebensbedrohlichen CMV-Organerkrankungen führen. Daher wird nach Diagnosestellung einer CMV-Virämie mit einer PET zur Behandlung der CMV-Virämie begonnen. Das Einleiten einer PET hängt dementsprechend von der Detektion der CMV-Virämie ab, die oftmals erst im späteren Krankheitsverlauf erfolgt. Zudem sind die zurzeit verfügbaren Wirkstoffe einer PET aufgrund ihrer Toxizität nicht gut verträglich und verlangsamen den Aufbau des Immunsystems nach einer Stammzelltransplantation oder sind stark nierenschädigend (14, 15, 45-48). Sowohl die CMV-Erkrankung als auch das Einleiten einer PET in Folge einer CMV-Virämie gehen somit mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für die Patienten einher (16) und stellen daher eine schwerwiegende bzw. schwere Beeinträchtigung des Patienten dar. Der besonderen Status der Prophylaxe wird ebenfalls vom COMP in seiner Bewertung von Letermovir hervorgehoben. Die Bestätigung des Orphan Status durch das COMP basiert vorrangig

auf der Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung benötigen. Dies stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar (49).

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Das Auftreten einer klinisch bedeutsamen CMV-Reaktivierung konnte durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung zeigt sich 48 Wochen nach Transplantation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,35; 95 %-KI: [0,16; 0,77]; p = 0,009).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde als niedrig bewertet. Insgesamt ergibt sich ein homogenes Bild des Effektes der Prophylaxe durch Letermovir über sämtliche betrachtete Subgruppen hinweg.

Es kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden. Die Anzahl an Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung konnte durch die Anwendung von Letermovir gegenüber Placebo deutlich gesenkt werden.

Für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau der Unerwünschten Ereignisse zeigt sich unter Letermovir ein vergleichbares Sicherheitsprofil im Vergleich zu Placebo.

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo (RR = 0,38; 95 %-KI: [0,30; 0,49]; p < 0,001) festgestellt werden. Es zeigt sich eine weitgehende Vermeidung von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse von Letermovir im Vergleich zu Placebo (19,6% vs. 51,6 %).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer als hoch bewertet.

Insgesamt kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des Nutzens der Prophylaxe durch Letermovir ausgegangen werden

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Letermovir gegenüber Placebo.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einer Prophylaxe mit Letermovir gegenüber Placebo. Die Anwendung von Letermovir reduziert das Mortalitätsrisiko, das Auftreten von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen, die Anzahl der Wiedereinweisungen ins Krankenhaus wegen CMV-Reaktivierungen bzw. CMV-Erkrankungen und die Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von unterwünschten Ereignissen. Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ bislang nicht erreichte Verbesserung des Nutzens durch die Prophylaxe mit Letermovir vorliegt.

Laut Leitlinien wird bisher kein Wirkstoff zur Prophylaxe der CMV-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allo-HSCT empfohlen. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und gut verträglichen Prophylaxe-Optionen für diese Patientengruppe (siehe auch Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Die AGIHO/DGHO spezifiziert bereits in ihrer Leitlinie, dass der Einsatz von Letermovir als neue Therapieoption zu einem Paradigmenwechsel führen könnte, weg von der präemptiven Therapie hin zur Prophylaxe (17). Diese Einschätzung wird auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) unterstützt. In der Konsultationsfassung der neuen Leitline der ECIL vom 23.September 2017 wird eine Letermovir Prophylaxe vorläufig mit der höchsten Evidenzstufe AI empfohlen (50). Den besonderen Status der Prophylaxe hat auch das COMP in seiner Bewertung von Letermovir hervorgehoben. Die Bestätigung des Orphan Status durch das COMP basiert vorrangig auf der Reduktion der Anzahl der Patienten, die eine präemptive Therapie wegen einer CMV-Reaktivierung benötigen. Dies stellt für das COMP einen klinisch relevanten Vorteil dar (49). Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Letermovir im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert durch Placebogabe, eine wirksame Option zur Verringerung des Risikos einer CMV-Reaktivierung und -Erkrankung darstellt.

Für die Nutzenbewertung von Letermovir werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie MK-8228-001 herangezogen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, lassen sich die Studienergebnisse aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene CMV-seropositive Empfänger [R+] einer allo-HSCT	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
CMV: Cytomegalievirus; allo-HSCT= Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)	

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.

Nicht zutreffend

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[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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[15]) 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[16]) 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:

– 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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

MK-8228-001

Studienberichte

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht MK-8228-001 (MK-8228 P001V01): 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 Recipient. 2017

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht MK-8228-001 (MK-8228 P001V02): 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 Recipient. 2017

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. MK-8228 (Letermovir) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001) 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02137772. Zugriff am: 08.01.2018.

- EU Clinical Trials Register. 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. 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003831-31/SE. Zugriff am: 08.01.2018.

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. 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 - MK-8228 vs. Placebo in Prevention of CMV infection in HSCT Recipients. 2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003831-31-SE. Zugriff am: 08.01.2018.

- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. 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 - MK-8228 vs.

Placebo in Prevention of CMV infection in HSCT Recipients. 2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-14. Zugriff am: 08.01.2018.

Studienpublikation

- 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;377(25):2433-44. Epub 2017/12/07.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2014;21(6):466-9.
2. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis. 2014;59(4):473-81.
3. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. N Engl J Med. 1991;324(15):1005-11.
4. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127(20):2427-38.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen - Stand: Zuletzt geändert durch Art. 30 G v. 27.6.2017 2017. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html. [Zugriff am: 10.11.2017]
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II): PREVYMIS®. Stand: Dezember 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-070: Letermovir zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus-Reaktivierung und -Erkrankung. 2017.
8. Bundesministerium der Justitz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 2017. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. [Zugriff am: 06.10.2017]
9. 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. Epub 2006/11/04.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 28. November 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf. [Zugriff am: 16.01.2018]
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 06.10.2017]
12. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:305-9. Epub 2011/12/14.
13. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2007;40(2):125-36. Epub 2007/05/29.
14. de la Camara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8(1):e2016031.
15. 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.
16. 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. Epub 2016/03/08.
17. 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.
18. Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F, Olavarria E, Cwynarski K, Yong A, et al. Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. Br J Haematol. 2001;112(1):228-36. Epub 2001/02/13.
19. Mozaffari E, Lin J, Lingohr-Smith M. Burden of Cytomegalovirus Infection Among Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):S340.
20. Locatelli F, Bertaina A, Bertaina V, Merli P. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients - management of infection. Expert Rev Hematol. 2016;9(11):1093-105. Epub 2016/11/01.
21. El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, Fishbein JN, Keenan T, Gallagher ER, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2016;122(5):806-12. Epub 2015/12/10.
22. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;114(1):7-19. Epub 2009/04/02.
23. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208. Epub 1990/11/05.
24. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84. Epub 2007/05/10.
25. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
26. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. Bone Marrow Transplant. 1997;19(4):357-68. Epub 1997/02/02.

27. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, Traeger L, Greer JA, Pirl WF, et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(20):2094-103. Epub 2016/11/29.
28. Hamilton BK, Rybicki L, Dabney J, McLellan L, Haddad H, Foster L, et al. Quality of life and outcomes in patients60 years of age after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(11):1426-31. Epub 2014/07/30.
29. Polomeni A, Lapusan S, Bompoint C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. Eur J Oncol Nurs. 2016;21:248-56. Epub 2015/11/26.
30. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570-9. Epub 1993/03/01.
31. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACIT). FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) Scoring template 05.21.03. 2017.
32. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal. 1994;17:555-74.
33. Matthews JNS. Chapter 9: Subgroups and Multiple Outcomes Introduction to Randomized Controlled Trials 2006.
34. Clinicaltrials.gov. NCT02137772 - MK-8228 (Letermovir) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001). 2018. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772. [Zugriff am: 08.01.2018]
35. EU Clinical Trials Register. 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 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003831-31/AT. [Zugriff am: 08.01.2018]
36. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2013-003831-31-SE - 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 - MK-8228 vs. Placebo in Prevention of CMV infection in HSCT Recipients 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003831-31-SE. [Zugriff am: 08.01.2018]
37. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. PER-014-14 - 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 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-14. [Zugriff am: 08.01.2018]
38. MSD SHARP & DOHME Corp. 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 Recipient - MK-8228-P001 V01 and V02. 2017.

39. 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;377(25):2433-44. Epub 2017/12/07.
40. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2009;113(23):5711-9. Epub 2009/03/21.
41. Maertens J, Schmitt M, Marty F, Ljungman P, Chemaly R, Kartsonis N, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. 2017. Verfügbar unter: http://bit.ly/2vLSxdr. [Zugriff am: 13.12.2017]
42. MSD SHARP & DOHME GMBH. Health Technology Assessment (HTA) Report - Compound: MK-8228 (Letermovir) - Indication: Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients - Protocol 001 - MedDRA SOC and PT - For IQWiG / AMNOG Dossier. 2017.
43. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dokumentation der Analysen zur Lebensqualität. 2017.
44. van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1 April 2015. 2015.
45. Clinigen Healthcare Ltd. Fachinformation: Foscavir® (Foscarnet). Stand der Information: August 2014.
46. Gilead Sciences Limited. Fachinformation: Vistide 75 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Cidofovir) Stand der Information 2007.
47. Roche Pharma AG. Fachinformation: Valcyte® 450 mg Filmtabletten (Valganciclovir). Stand der Information März 2015.
48. Roche Pharma AG. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Oktober 2017.
49. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product - EMA/COMP/472527/2017 - EMA/OD/090/10. 2017.
50. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guideline on Treatment of CMV Infections in immunocompromised patients (consultation draft). 2017. Verfügbar unter: http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf. [Zugriff am: 23.10.2017]

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] 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

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2018	
Zeitsegment	1947 bis 06.01.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	60.127
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	80.926
3	1 or 2	80.927
4	Letermovir.mp.	112
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	53
6	4 or 5	125
7	(random* or double-blind*).tw.	1.315.449
8	placebo*.mp.	412.637
9	7 or 8	1.513.144
10	3 and 6 and 9	34

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2018	
Zeitsegment	1946 bis 08.01.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	35.830
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	56.236
3	1 or 2	56.236
4	Letermovir.mp.	44
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	27
6	4 or 5	53
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.298.901
8	Placebo*.mp.	231.989
9	7 or 8	1.364.927
10	3 and 6 and 9	13

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	08.01.2018	
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2017	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Cytomegalovirus/ or exp Cytomegalovirus Infections/	664
2	(Cytomegalovirus or CMV or Herpesvirus 5, Human or Human Herpesvirus 5 or Herpesvirus 5 beta, Human or HHV 5).mp.	1.982
3	1 or 2	1.982
4	Letermovir.mp.	12
5	(MK-8228 or MK 8228 or MK8228 or AIC-246 or AIC 246 or AIC246).mp.	5
6	4 or 5	12
7	3 and 6	11

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	08. Januar 2018
Suchstrategie	Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 OR AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027 [Intervention] All Studies [Recruitment] All Studies [Study Results] All Studies [Study Type]
Treffer	**2**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08. Januar 2018
Suchstrategie	Letermovir OR MK-8228 OR "MK 8228" OR MK8228 OR AIC-246 OR "AIC 246" OR AIC246 OR AIC-090027 OR "AIC 090027" OR AIC090027
Treffer	**2**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08. Januar 2018
Suchstrategie	Letermovir OR AIC090027 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027 Treffer: 11 Einträge zu 3 Studien MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 Treffer: 10 Einträge zu 2 Studien AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 Treffer: 3 Einträge zu 2 Studien
Treffer	**4 (ohne 3 Duplikate)**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08. Januar 2018
Suchstrategie	Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 [Textfelder] Treffer: **0** AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC090027 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027 [Textfelder] Treffer: **1** Letermovir OR MK-8228 OR MK 8228 OR MK8228 [Active Substance] Treffer: **0** AIC-246 OR AIC 246 OR AIC246 OR AIC090027 OR AIC-090027 AIC 090027 OR AIC090027 [Active Substance] Treffer: **0**
Treffer	**1**

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

Nicht zutreffend

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Chemaly, R. F.; Ullmann, A. J.; Stoelben, S.; Richard, M. P.; Bornhauser, M.; Groth, C.; Einsele, H.; Silverman, M.; Mullane, K. M.; Brown, J.; Nowak, H.; Kolling, K.; Stobernack, H. P.; Lischka, P.; Zimmermann, H.; Rubsamen-Schaeff, H.; Champlin, R. E.; Ehninger, G.Team, A. I. C. S.. 2014. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. New England Journal of Medicine, 370(19): 1781-9	Nicht E2

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

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1)	NCT01063829	Safety and Efficacy Study of a New Antiviral Drug to Prevent Cytomegalovirus Reactivation in Bone Marrow Transplanted Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 08.01.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063829	Nicht E2
EU Clinical Trials Register			
2)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 08.01.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013917-91	Nicht E2
ICTRP WHO			
3)	EUCTR2009-013917-91-DE	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. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013917-91-DE	Nicht E2
4)	NCT01063829	Safety and Efficacy Study of a New Antiviral Drug to Prevent Cytomegalovirus Reactivation in Bone Marrow Transplanted Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.01.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063829	Nicht E2
PharmNet.Bund			
5)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.01.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-118 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 4-118 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-8228-001

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Im Rahmen der Studie MK-8228-001 wird untersucht, ob Letermovir gegenüber Placebo das Risiko einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) verringern kann. Untersucht werden soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir gegenüber Placebo bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen-HSCT. Das Zuteilungsverhältnis ist 2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen nach Studienbeginn. Keine Änderungen nach Datenbankschluss.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Alter ≥18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Seropositiv auf CMV innerhalb eines Jahres vor allogener HSCT • Erhalt einer ersten allogenen HSCT (Transplantation von Knochenmark, periphären Blutstammzellen oder Nabelschnurblut) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • CMV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze in einer Plasma Probe innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung • Sehr geringe Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen, an Hand mindestens eines der folgenden Kriterien: o Frauen ohne Reproduktionspotential (Menopause, bilaterale Ovarektomie, bilaterale Ligatur der Tuben) o Männer ohne Reproduktionspotential (Vasektomie) o Männer und Frauen mit Reproduktionspotential bei sexueller Enthaltsamkeit oder Verwendung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von mindestens zwei akzeptierten Verhütungsmethoden ab dem Tag der Randomisierung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Einnahme der Studienmedikation. • Fähigkeit die Fragebögen und Patiententagebücher zu lesen, zu verstehen und auszufüllen • Fähigkeit die Informationen bezüglich der Studienprozeduren, alternativen Behandlungen und mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken zu verstehen und seine schriftliche Einverständniserklärung zu geben <u>Ausschlusskriterien:</u> • Früherer Erhalt einer allogenen HSCT (autologe HSCT ist zugelassen) • CMV-Endorganerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung • CMV-Virämie (CMV-DNA detektierbar aber nicht quantifizierbar oder detektierbar und quantifizierbar durch das Zentrallabor) zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder Durchführung der HSCT bis Randomisierung • Erhalt folgender Therapien 7 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Acyclovir in Dosen >3200 mg peroral/Tag, Valacyclovir in Dosen >3000 mg peroral/Tag, Famiciclovir in Dosen >1500 mg peroral/Tag • Erhalt folgender Therapien 30 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Cidofovir, CMV Hyper-Immunglobulin, jedwedes andere gegen CMV-Viren wirkende Prüfpräparat • Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegen aktive oder inaktive Inhaltsstoffe von Letermovir • Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • AST und ALT >5×ULN innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Serum-Billirubin >2,5×ULN innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Nierenerkrankung im Endstadium mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kreatinin- Clearance <10 mL/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung • Sowohl moderate Leber- als auch Nierenschädigung (Child-Pugh-Klasse C, Kreatinin- Clearance <50 mL/min) • Unkontrollierte Infektion am Tag der Randomisierung • Notwenigkeit der Beatmung oder hämodynamisch instabil am Tag der Randomisierung • Positiv auf HIV/HCV/HBV RNA oder Antikörper getestet • Aktive solide Tumoren außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom sowie dem zu behandelnden Tumor (z.B. lymphoide Tumoren) • Schwangere Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigen zu stillen, jeweils ab Einverständniserklärung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation • Beabsichtigung Eizellen oder Sperma zu spenden, jeweils ab Einverständniserklärung bis 90 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation • Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen (oder 5×der Halbwertszeit des Prüfpräparat falls diese länger ist) vor der ersten Einnahme der Studienmedikation, bei monoklonalen Antikörpern gilt generell eine 28-tägige Auswaschphase als ausreichend • Frühere Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit Letermovir • Frühere oder während der Studiendauer geplante Teilnahme an einer anderen Studie mit Verabreichung eines Impfstoffs gegen CMV oder einer Therapie gegen CMV • Nahe Verwandtschaft mit Prüfpersonal oder beteiligten Mitarbeitern des Sponsors • Gebrauch von Drogen oder Alkoholabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Studienteilnahme • Jedweder andere Umstand nach Einschätzung des Prüfarztes, der die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte, die Teilnahme behindern könnte oder ein Risiko für den Teilnehmer darstellt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Klinische Phase-III Studie der Merck Sharp & Dohme Corporation. An 67 Studienzentren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden Patienten randomisiert, diese befinden sich in folgenden Ländern: Belgien, Brasilien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Neuseeland, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Südkorea, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsdauer 72-101 Tage, beginnend zwischen dem Tag der Transplantation bis zu 28 Tagen nach Transplantation bis etwa 100 Tage nach Transplantation (Woche 14). Letermovir 480 mg täglich; Letermovir 240 mg täglich bei gleichzeitiger Gabe von CsA oder entsprechendes Placebo Es ist sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe möglich.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Klinisch bedeutsame CMV-Infektion definiert als CMV-Organerkrankung oder Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV (basierend auf einer CMV-Virämie und klinischem Zustand des Patienten) bis Woche 24 nach Transplantation <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir • Zeit bis CMV-Infektion definiert als CMV-Organerkrankung oder Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV bis Woche 14 nach Transplantation • Inzidenz von CMV-Erkrankungen • Inzidenz einer PET wegen CMV-Virämie • Zeit bis PET wegen CMV-Virämie Eine Untersuchung auf CMV musste wöchentlich erfolgen. Als Test zur Bestimmung der CMV-Virämie wurde der einzig in allen teilnehmenden Ländern zugelassene Test, das Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® (CAP/CTM) CMV-DNA-PCR Assay verwendet und in einem zentralen Labor ausgewertet. Die untere Grenze für die DNA-Quantifizierung liegt bei 137 IU/ml (entsprechend etwa 150 Kopien/ml). Alle vermuteten Fälle von CMV-Organerkrankung wurden einem verblindeten Entscheidungskomitee (Clinical Adjudication Committee [CAC]), vorgelegt. In die Analyse gingen die Urteile des CAC ein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UE wurden standardisiert erhoben und in Schweregrade eingeteilt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Annahmen: • 35% der Patienten erleiden nach Transplantation eine CMV-Infektion • Letermovir senkt dieses Risiko auf die Hälfte (17%) • 20% der Patienten brechen die Studie aus anderen Gründen als virologisches Versagen ab Aufgrund der Imputation der fehlenden virologischen Ereignisse als virologische Versager wird die Fallzahlplanung mit erwarteten CMV-Infektionsraten von 55% im Placebo-Arm und 37% im Letermovir-Arm durchgeführt. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 540 Patienten (180 Patienten im Placebo-Arm, 360 Patienten im Letermovir-Arm). Es wird davon ausgegangen, dass etwa 15% der Patienten wegen nachweisbarer CMV-DNA an Tag 1 der Studie aus der Analyse ausgeschlossen werden, so dass im FAS etwa 459 Patienten (153 Patienten im Placebo Arm, 306 Patienten im Letermovir-Arm) enthalten sein werden. Die statistische Power liegt mit einer Interim-Analyse bei 90,5%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wird eine Futility-Interim-Analyse durchgeführt, wenn 40 % der Patienten die Behandlung abgeschlossen oder abgebrochen haben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels interactive voice response system (IVRS)/ integrated web response system (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierte Randomisierung nach Risiko einer CMV-Reaktivierung (gering versus hoch) und Studienzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS stellt die Geheimhaltung der Behandlungsfolge und der Zuteilung sicher.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Verblindete Zuteilung mittels IVRS/IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gabe von Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen zu den Tabletten der Studienmedikation. Die Infusionslösung des Wirkstoffs sowie des Placebos wurde in blickdichten Hüllen verpackt. Ein unverblindeter Pharmazeut oder geeignetes Studienpersonal verabreichte die Lösung intravenös. Diese Person war nicht in die Untersuchung der Patienten involviert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt:</u> Mantel-Haenszel-Test mit Kontinuitätskorrektur stratifiziert nach Risiko (hoch/niedrig). Es werden Cochran- Mantel-Haenszel-Gewichte verwendet um die Gruppendifferenzen über die Strata hinweg zu berechnen. Analysepopulation: FAS Imputation: Studienabbrecher werden als virologische Versager gewertet <u>Sekundäre Effektivitäts-Endpunkte:</u> Erster, dritter und vierter sekundärer Endpunkt (Sicherheit und Verträglichkeit von Letermovir, Inzidenz von CMV-Erkrankungen und Inzidenz einer PET wegen CMV-Virämie): Die Auswertung erfolgt analog zum primären Endpunkt. Zweiter und fünfter sekundärer Endpunkt (Zeit bis CMV-Infektion definiert als CMV-Organerkrankung oder Beginn einer PET gegen CMV bis Woche 14 nach Transplantation und Zeit bis PET wegen CMV-Virämie): Kaplan-Meier Methode und stratifizierter Log-Rank-Test <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Für alle Sicherheitsendpunkte wird eine deskriptive Statistik sowie ein Punktschätzer berechnet. Für die Endpunkte Gesamt UE, UE mit Bezug zur Studienmedikation, SUE, SUE mit Bezug zur Studienmedikation, Therapieabbruch aufgrund UE und UE, die bei ≥ 4 Patienten in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, wird zusätzlich ein 95 %-KI für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich der Behandlungsarme berechnet. Es wurde kein UE definiert, für das auch ein p-Wert berechnet werden sollte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wird eine Sensitivitätsanalyse des FAS zuzüglich denjenigen Patienten, die an Tag 1 wegen nachweisbarer CMV-DNA ausgeschlossen wurden, durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 570 Patienten Davon in den Letermovir-Arm: 376 Patienten Davon in den Placebo-Arm: 194 Patienten b) Letermovir-Arm: 373 Patienten Placebo-Arm: 192 Patienten c) Letermovir-Arm: 325 Patienten Placebo-Arm: 170 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden gemäß Studienprotokoll diejenigen Patienten von der Analyse ausgeschlossen, bei denen an Tag 1 CMV-DNA nachgewiesen werden konnte. Dies war bei 48 Patienten im Letermovir-Arm der Fall sowie bei 22 Patienten im Placebo-Arm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient first visit: 20. Juni 2014 Last patient last visit: 21. November 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

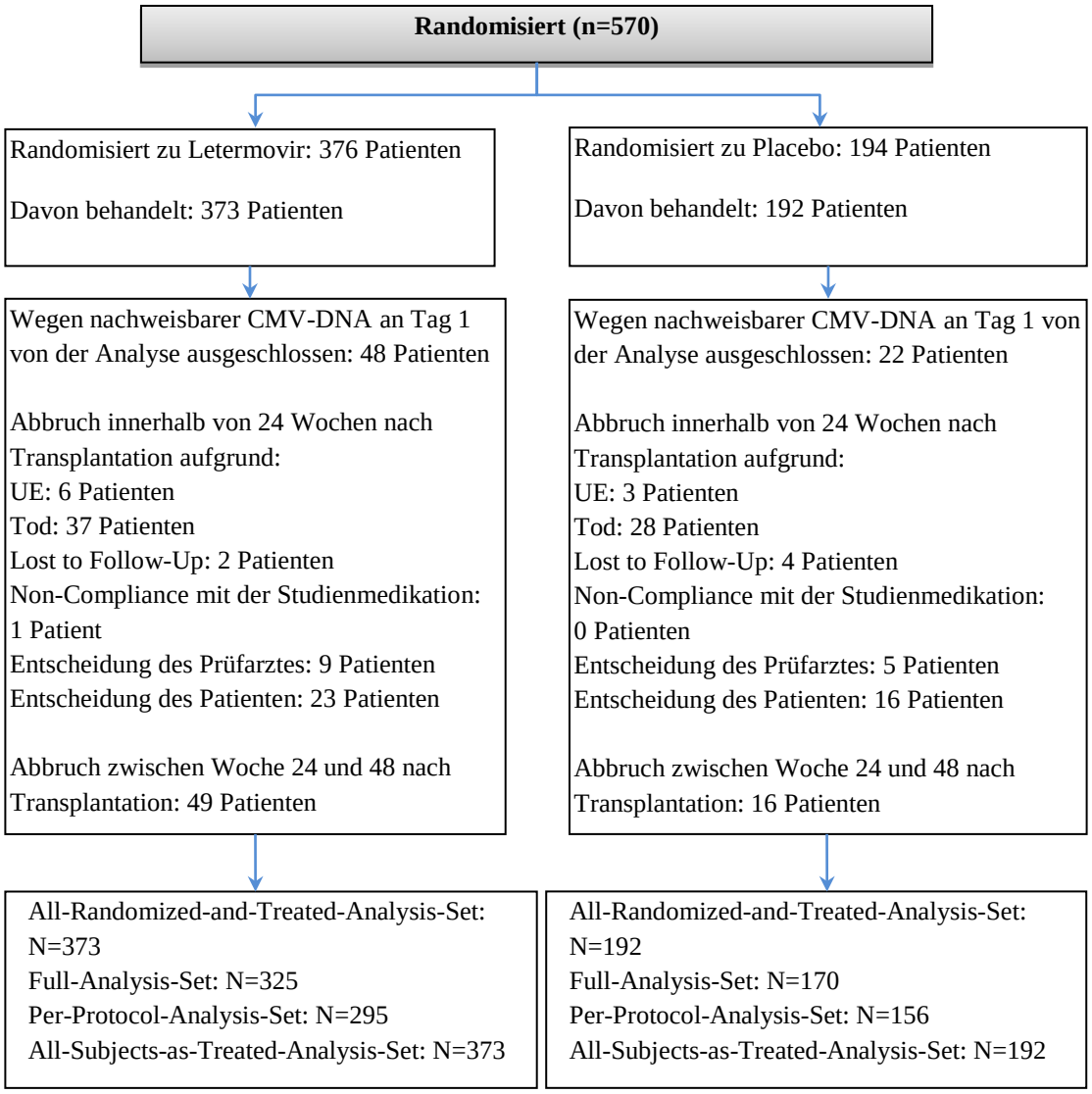


Abbildung 4-13: Flow Chart der Studie MK-8228-001

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 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-8228-001

Studie: _____MK-8228-001_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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, CMVSeropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient Report Date 16.02.2017 Revised Report Date 31.03.2017	CSR 24W
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, CMVSeropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient Report Date 31.05.2017 Revised Report Date 05.06.2017	CSR 48W

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IVRS/IWRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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-8228-001 wird insgesamt als niedrig bewertet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Die Patienten wurden stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1). Die Patienten und Behandler waren während der Behandlungsphase und der Nachbeobachtungsphase verblindet. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller Endpunkte ausgegangen werden und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, festgestellt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität (operationalisiert als Gesamtmortalität und CMV-assoziierte Mortalität)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinisch bedeutsame CMV-Infektion der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Bakterielle und fungale Infektionen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Bakterielle und fungale Infektionen der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Akute und chronische GvHD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Akute und chronische GvHD der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wiedereinweisung ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Engraftment

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Engraftment der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der einheitlichen Erhebung (Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities) der UE wird das Verzerrungspotential aller Operationalisierungen gemeinsam betrachtet.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse der Studie MK-8228-001 wird als hoch bewertet, da die Beobachtungszeiten für die beiden Vergleichsarme unterschiedlich sind (Letermovir-Arm: 98 Tage im Median; Placebo-Arm: 69 Tage im Median). Aus diesem Grund wird ergänzend eine Auswertung nach zeitlichem Verlauf („Time-to-Event-Analyse“) als Sensitivitätsanalyse für statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Letermovir dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT BMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT BMT der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS der Studie MK-8228-001 wird als niedrig bewertet, da es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist und keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, anzunehmen sind.

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *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 Patientenanzahlen 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: