

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Letermovir**

Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2018

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung .....	9
2 Nutzenbewertung .....	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studie(n).....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika .....	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	21
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	21
2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	25
2.5.3 Statistische Methoden.....	37
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	44
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	44
2.6.2 Mortalität.....	51
2.6.3 Morbidität.....	53
2.6.4 Lebensqualität .....	64
2.6.5 Sicherheit .....	65
2.6.6 Subgruppen.....	74
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	76
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Letermovir .....	76
3.2 Design und Methodik der Studie .....	76
3.3 Wirksamkeit .....	78
3.4 Lebensqualität .....	83
3.5 Sicherheit.....	83
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	87
Referenzen .....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie MK-8228-001 .....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention der Studie MK-8228-001 .....	19
Tabelle 3:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	21
Tabelle 4:	Verzerrungspotential der Studie MK-8228-001 .....	22
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der MK-8228-001-Studie .....	24
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	25
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	26
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	33
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	35
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zur Studie MK-8228-001 .....	46
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie MK-8228-001 anhand der FAS- Population.....	47
Tabelle 12:	Risikostratifizierung der Patienten anhand der ASaT-Population in der MK-8228-001- Studie .....	49
Tabelle 13:	Antimikrobielle Begleitmedikation (> 20 %) in der MK-8228-001-Studie bis Woche 48 (AsaT-Population).....	50
Tabelle 14:	Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus der MK-8228-001-Studie .....	51
Tabelle 15:	Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität anhand der Post-Studie-Analyse anhand der FAS-Population und der Post-Studie.....	52
Tabelle 16:	Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14, 24 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population, NC=F-Ansatz) .....	53
Tabelle 17:	Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse für den primären Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektionen bis Woche 24 nach Transplantation (FAS-Population).....	55
Tabelle 18:	Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Organerkrankung zu Woche 14, 24 und 48 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population, NC=F-Ansatz).....	56
Tabelle 19:	Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET bei dokumentierter CMV-Virämie (FAS-Population) .....	57
Tabelle 20:	Anzahl an Personen mit dem Ereignis Re-Hospitalisierung allgemein der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	59
Tabelle 21:	Anzahl an Patienten mit dem Ereignis Re-Hospitalisierung wegen einer CMV- Reaktivierung bzw. -Erkrankung der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	60
Tabelle 22:	Ergebnisse für opportunistische Infektionen zu Woche 14, 24 und 48 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population).....	60
Tabelle 23:	Ergebnisse für den Endpunkt akute und chronische Graft-versus-Host Disease bis Woche 14 nach Transplantation (FAS-Population).....	62
Tabelle 24:	Rücklaufquoten der Symptomskala des EQ-5D-VAS der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	63
Tabelle 25:	Rücklaufquoten des FACT-BMT der MK-8228-001-Studie (FAS-Population).....	64

Tabelle 26: Zusammenfassung der UE der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population).....	66
Tabelle 27: UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	67
Tabelle 28: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 14 +2 Wochen Follow-up; ASaT-Population)..	68
Tabelle 29: UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up; ASaT-Population).....	69
Tabelle 30: Schwere UE, mit einer Inzidenz $\geq 2\%$ in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase bezogen auf PT (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up ; ASaT-Population).....	70
Tabelle 31: Zusammenfassung der UE und SUE der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population) .....	72
Tabelle 32: UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population) .....	72
Tabelle 33: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population) .....	73
Tabelle 34: Subgruppenanalyse im Dossier in Abhängigkeit des Geschlechts der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	75
Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	87

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign der MK-8228-001-Studie .....	12
Abbildung 2: Kumulative Rate der Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 (FAS-Population) .....	53
Abbildung 3: Kumulative Rate von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen der MK-8228-001-Studie (FAS-Population) .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

alloHSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogenic hematopoetic stem cell transplantation)
ATG	Anti-Thymocyte-Globulin
ASaT	All Subjects as Treated
BMTS	Bone Marrow Transplantation Subscale
CAC	Clinical Adjudication Committee
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CMV	Zytomegalievirus (Cytomegalovirus)
CsA	Cyclosporin A
DMC	Data Monitoring Committee
DAO	Data as observed approach
EMA	European Medicines Agency
EOC	Executive Oversight Committee
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HCMV	Humanes Zytomegalievirus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HOA	Health Outcome Assessment
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl

NC=F	Non-Completer=Failure
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Präemptive Therapie
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SAC	Scientific Advisory Committee
SAP	Statistical Analysis Plan
SEM	Standard Error of the Mean
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Letermovir ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Letermovir zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Letermovir in seiner Sitzung am 08. Mai 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Februar 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Mai 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Einführung

Letermovir ist zur Prophylaxe einer Zytomegalovirus-(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei CMV-seropositiven Empfängern, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSCT) erhalten haben, zugelassen. Es hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, wodurch die Virusreplikation inhibiert wird. Es wirkt spezifisch gegen das humane CMV, aber nicht gegen andere Herpesviren. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 480 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A muss die Dosis auf 240 mg einmal täglich reduziert werden. Sowohl eine perorale als auch eine intravenöse Gabe in Form einer Infusion ist möglich [7].

Beim CMV handelt es sich um ein DNA-Virus, das zur Familie der Herpesviridae gehört. CMV ist weit verbreitet, viele Erwachsene sind CMV-seropositiv. Eine Untersuchung zwischen 1992–2002 bei Blutspendern in Gießen ergab eine Seroprävalenz von 46 %. Die Inkubationszeit beträgt 4 bis 6 Wochen bei einer primären Infektion [18]. Nach einer aktiven Infektionszeit folgt eine latente Phase, wobei eine Reaktivierung jederzeit möglich ist. Bei nicht-immunsupprimierten Patienten äußert sich eine Infektion entweder asymptomatisch oder mit grippeähnlichen Symptomen – während bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem eine Infektion einen schweren Krankheitsverlauf bis hin zum Tod nehmen kann [6].

Eine allogene Stammzelltransplantation wird in der Regel bei malignen hämatologischen Erkrankungen durchgeführt, bei der Blutstammzellen von einem Spender zu einem Empfänger übertragen werden. Gemäß einer Untersuchung der European Society for Blood and Marrow Transplantation für das Jahr 2015 haben in Europa in 48 Ländern 16.000 Patienten eine alloHSCT erhalten [16]. Die Patienten sind immunsupprimiert und haben ein höheres Risiko, an opportunistischen Infektionen, wie beispielsweise CMV, zu erkranken. Empfänger, die CMV-seropositiv sind, haben das höchste Risiko einer CMV-Reaktivierung in den ersten 100 Tagen nach Transplantation (EPAR). Ohne präventive Maßnahmen besteht ein 20–30%iges Risiko einer CMV-Erkrankung [5].

Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Effekten. Bei den direkten Effekten handelt es sich um Organerkrankungen, wie CMV-Colitis als häufigste Erkrankung, während die CMV-Pneumonie zwar einen schwerwiegenden Verlauf mit einer Mortalitätsrate bis zu 50 % hat, diese aber heutzutage seltener auftritt [5]. Weitere Erkrankungen können sein: Hepatitis, Retinitis, Enzephalitis. Als indirekte Effekte gelten u. a. opportunistische Infektionen (bakterielle oder Pilzinfektionen), Graft-versus-Host Disease (GvHD) und Nichtrückfalls-Mortalität [6].

Bei Nachweis einer CMV-Viruslast im Blut kann eine präemptive Therapie mit Ganciclovir eingeleitet werden. Der Patient ist in der Regel asymptomatisch. Das Ziel der präemptiven Therapie ist das Verhindern einer CMV-Erkrankung [6].

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Letermovir ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- zur Prophylaxe einer Zytomegalievirus-(CMV)-Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Letermovir wurde in einer Dosierung von 480 mg ohne Cyclosporin A bzw. 240 mg mit Cyclosporin A täglich peroral oder intravenös von der European Medicines Agency (EMA) 2018 zugelassen. Die Behandlung kann am Tag der Transplantation, nicht später aber als 28 Tage nach Transplantation beginnen und sollte über einen Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation fortgeführt werden.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studie(n)

#### **Pivotal Studie: MK-8228-001**

- 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-8228-001 ist eine zulassungsbegründende multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation.

#### **Weitere zulassungsbegründende Studien**

- AIC246-01-II-02: 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

AIC246-01-II-02 ist eine zulassungsbegründende randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität einer 12-wöchigen Behandlung mit Letermovir zur Prophylaxe einer CMV-Infektion bei seropositiven Patienten nach einer Transplantation von peripheren Blutvorläuferzellen.

Die AIC246-01-II-02-Studie ist eine Dosisfindungsstudie, bei der die höchste Dosierung 240 mg beträgt. Diese Dosierung ist nur unter gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A zugelassen. Dies trifft in der Studie nur auf einen Bruchteil der Patienten zu, da nur ein Teil der Patienten Cyclosporin A und die Dosierung von 240 mg erhalten hat. Zudem war der Beginn der Prophylaxe bis zu 40 Tage

nach Transplantation möglich. Für den zulassungsrelevanten Zeitraum (28 Tage nach Transplantation) konnten keine Ergebnisse identifiziert werden.

### Weitere Studien

- AIC001-2-001: Phase 2a Randomized, Controlled, Multi-center, Open-label Dose Ranging Proof of Concept Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of AIC-001 Over 14 Days of Dosing in Patients With Positive HCMV Viremia Under the Conditions of a Pre-emptive Strategy

AIC001-2-001 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase-IIa, proof of concept Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von AIC-001 über einen Behandlungszeitraum von 14 Tagen unter präemptiver Therapie bei CMV-positiven Patienten nach einer Nieren- bzw. Nieren/Pankreastransplantation.

Die Patientenpopulation der AIC001-2-001-Studie entspricht nicht der zulassungsrelevanten Patientenpopulation. Für die Nutzenbewertung wird deshalb nur die pivotale Studie MK-8228-001 herangezogen.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Letermovir wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

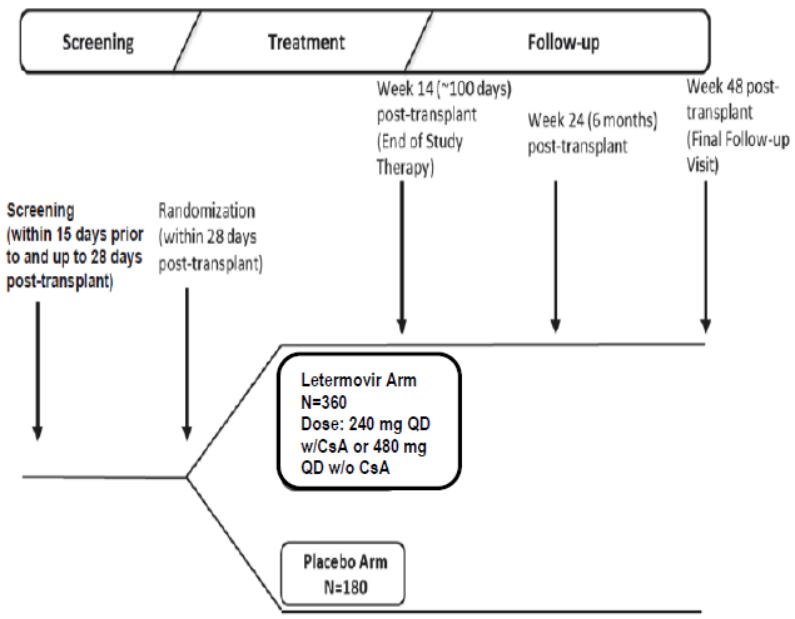
- Herstellerdossier zu Letermovir [15]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Type II Variation Assessment Report [6]
- Statistisches Review der US Food and Drug Administration (FDA) [19]
- Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischen Analyseplan der Zulassungsstudie MK-8228-001 [13,14]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie MK-8228-001, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir zur Prophylaxe von CMV bei seropositiven Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht wurde.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MK-8228-001*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie MK-8228-001 ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen HSCT.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum sowie Risiko einer CMV-Reaktivierung (gering versus hoch) in die Behandlungs- und Placebogruppe in einem Verhältnis von 2:1 (siehe Details weiter unten). Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation. Es war</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>geplant, ca. 540 Patienten in beide Arme zu randomisieren (Letermovir-Arm: ~360 und Placebo-Arm: ~180 Patienten).</p> <p>Hoch-Risikopatienten einer CMV-Reaktivierung (im Dossier als Patienten mit sehr hohem Risiko bezeichnet): Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humanes Leukozyten Antigen (HLA) verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR</li> <li>• Nichtverwandter Spender mit wenigstens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C oder -DRB1</li> <li>• Haploider Spender</li> <li>• Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle</li> <li>• Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats (inklusive Ex-vivo-Einsatz von Alemtuzumab)</li> <li>• GvHD Grad <math>\geq 2</math>, welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison <math>\geq 1</math> mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids).</li> </ul> <p>Patienten mit geringem Risiko (im Dossier als Patienten mit hohem Risiko bezeichnet) einer CMV-Reaktivierung: Alle Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen.</p> <p>Die Kriterien einer Hoch-Risikopopulation wurden anhand wissenschaftlicher Literatur und der Beteiligung eines Scientific Advisory Committees (SAC) definiert.</p> <p>Die Patienten mussten auf CMV seropositiv getestet sein (Empfänger CMV IgG seropositiv = [R+]). Donor-CMV-Status konnte sowohl positiv als auch negativ sein.</p> <div data-bbox="438 1187 1236 1803" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;">  <p style="text-align: center;"><b>Screening</b> / <b>Treatment</b> / <b>Follow-up</b></p> <p style="text-align: center;">Week 14 (~100 days post-transplant (End of Study Therapy))      Week 24 (6 months post-transplant)      Week 48 post-transplant (Final Follow-up Visit)</p> <p>Screening (within 15 days prior to and up to 28 days post-transplant)      Randomization (within 28 days post-transplant)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin: 5px;"> <b>Letermovir Arm</b>        N=360        Dose: 240 mg QD w/CsA or 480 mg QD w/o CsA     </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin: 5px;"> <b>Placebo Arm</b>        N=180     </div> </div> <p><i>Abbildung 1: Studiendesign der MK-8228-001-Studie</i></p> <p><b>Screeningphase</b>        Patienten mussten innerhalb eines Jahres vor Transplantation seropositiv auf CMV getestet sein. Das Screening konnte bis zu 15 Tage vor Transplantation beginnen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Patienten wurden mittels CMV-DANN-PCR auf CMV-Virämie getestet. Für die initiale Screeningphase konnte ein lokales Labor verwendet werden. Ein negatives Testergebnis aus dem Zentrallabor musste innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung vorliegen.</p> <p><b>Behandlungsphase</b> Die Behandlungsdauer sollte 14 Wochen für beide Behandlungsgruppen betragen. Die Einnahme der Studienmedikation sollte so früh wie möglich, nicht später aber als 28 Tage nach Transplantation erfolgen. Der Prüfarzt hatte die Möglichkeit, mit dem Beginn der Behandlung erst nach erfolgreichem Engraftment innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation zu beginnen. Gemäß dem Studienbericht findet ein Engraftment innerhalb von 14–28 Tagen nach Transplantation statt. Die Visite zum Ende der Therapie konnte entweder zur Visite in der 10., 11., 12., 13. oder 14. Woche nach Transplantation erreicht werden (entspricht der Behandlung von bis zu 100 Tagen) und war abhängig vom Beginn der Therapie nach Transplantation. Eine körperliche Untersuchung sollte nicht zu jeder Visite erfolgen, sondern eine zielgerichtete Untersuchung bei Angabe von Beschwerden des Patienten. Vitalzeichen sollten zusammen mit einer zielgerichteten Untersuchung erhoben werden.</p> <p><b>Nachbeobachtungsphase</b> Zwischen Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation erfolgten die Visiten alle 2 Wochen. Nach Woche 24 verblieben die Patienten bis Woche 48 in der Studie, um folgende Informationen zu sammeln: CMV-Erkrankung, Gesundheitsendpunkte (u. a. Gesamtmortalität, Re-Hospitalisation, Engraftment, Graft-versus-Host Disease (GvHD), opportunistische Infektionen) und Lebensqualität. Nachbeobachtungen fanden zu Woche 32, 40 und 48 nach Transplantation statt.</p> <p><b>Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie</b> Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt. Die Patienten sollten an der Visite zum frühzeitigen Abbruch teilnehmen, sofern sie vor der Visite zu Woche 24 nach Transplantation die Studie abgebrochen haben. Patienten, die aus der Studie nach Woche 24 ausgeschieden sind, sollten an der Visite zu Woche 48 nach Transplantation teilnehmen.</p> <p><b>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</b> Falls ein Patient in der Studie auf Grund einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion die Einnahme der Studienmedikation abbrechen musste, so sollte der Patient an den weiteren Studienvisiten teilnehmen.</p> <p><b>Erneute Einnahme der Studienmedikation</b> Falls während der Behandlung eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion festgestellt wurde, musste eine Probe zur Bestätigung ans Zentrallabor geschickt werden, bevor eine PET bzw. CMV-Behandlung anfang. Falls sich das positive Ergebnis am Tag des Einleitens einer PET nicht bestätigte und der Test negativ ausfiel, musste die PET abgebrochen werden. Ein erneuter Start der Behandlung mit der Studienmedikation sollte innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsstopp erfolgen.</p> <p><b>Data Monitoring Committee (DMC)</b> Ein unabhängiges externes Datenmonitoring-Komitee (Data Monitoring Committee = DMC) war für die fortlaufende Sicherheitsevaluation zuständig. Die erste Analyse war geplant, sobald ca. 10 % der randomisierten Patienten (~54 Patienten, 36 im Letermovirarm und 18 im Placeboarm) entweder Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation erreichten oder wenn sie die Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>abgebrochen haben. Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate während der Studie (oder nach längeren Zeitabschnitten, falls die Rekrutierung länger anhält) untersucht. Futility wurde ebenfalls untersucht, sobald 40 % der Patienten entweder die Behandlung zu Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation abgeschlossen haben oder diese zu irgendeinem Zeitpunkt abgebrochen haben.</p> <p>Das DMC sollte die Sicherheitsdaten als auch die Interim-Futility-Daten untersuchen und eine Empfehlung zum Abbruch oder zur weiteren Durchführung der Studie dem Executive Oversight Committee (EOC) geben.</p> <p><b>Clinical Adjudication Committee (CAC)</b> Das Clinical Adjudication Committee (CAC) untersuchte klinische, virologische und histopathologische Daten sowie die Beurteilung der Prüfarzte bei vermuteten Fällen der CMV-Endorganerkrankung. Die Beurteilung des CAC hatte Vorrang gegenüber der Beurteilung der Prüfarzte.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Ausgewählte Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>• Seropositiv auf CMV innerhalb eines Jahres vor allogener HSCT (= CMV IgG seropositiver Empfänger)</li> <li>• Erhalt einer ersten allogenen HSCT (Transplantation von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen oder Nabelschnurblut) innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• CMV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze in einer Plasmaprobe innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Ausgewählte Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Früherer Erhalt einer allogenen HSCT (autologe HSCT ist zugelassen)</li> <li>• CMV-Endorganerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>• CMV-Virämie (= CMV-DNA entweder nur detektierbar, aber nicht quantifizierbar bzw. detektierbar und quantifizierbar durch das lokale oder ein Zentrallabor) zwischen Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder Durchführung der HSCT bis Randomisierung</li> <li>• Erhalt folgender Therapien 7 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Aciclovir in Dosen <math>&gt;</math> 3200 mg peroral/Tag oder <math>&gt;</math> 25 mg/kg i.v./Tag, Valaciclovir in Dosen <math>&gt;</math> 3000 mg peroral/Tag, Famciclovir in Dosen <math>&gt;</math> 1500 mg peroral/Tag</li> <li>• Erhalt folgender Therapien 30 Tage vor Screening oder beabsichtigte Anwendung während der Studie: Cidofovir, CMV-Hyper-Immunglobulin, jedwedes andere gegen CMV-Viren wirkende Prüfpräparat</li> <li>• Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber aktiven oder inaktiven Inhaltsstoffen von Letermovir</li> <li>• Schwere Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Niereninsuffizienz im Endstadium mit Kreatinin-Clearance <math>&lt;</math> 10 mL/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) innerhalb 5 Tagen vor Randomisierung (Falls bei einem Patienten nur dieses Ausschlusskriterium zutrifft, konnte für diesen Parameter ein erneuter Test während des Screenings durchgeführt werden. Falls bei dem erneuten Test der Wert nicht den Vorgaben entspricht, konnte das Screening fortgesetzt werden).</li> <li>• Sowohl moderate Leber- als auch Nierenschädigung (Child-Pugh-Klasse B, Kreatinin-Clearance <math>&lt;</math> 50 mL/min)</li> <li>• Unkontrollierte Infektion am Tag der Randomisierung</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit der Beatmung oder hämodynamisch instabil am Tag der Randomisierung</li> <li>• Positiv auf HIV/HCV/HBV-RNA oder -Antikörper getestet innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Aktive solide Tumoren außer Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom und dem zu behandelnden Tumor (z. B. lymphoide Tumoren)</li> <li>• Frühere Teilnahme an dieser oder einer anderen Studie mit Letermovir</li> <li>• Frühere oder während der Studiendauer geplante Teilnahme an einer anderen Studie mit Verabreichung eines Impfstoffs oder einer Therapie gegen CMV</li> </ul>				
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	Behandlungsdauer: 72–101 Tage Behandlungsbeginn: zwischen dem Tag der Transplantation bis zu 28 Tagen nach Transplantation <table border="1" data-bbox="568 779 1251 913" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th data-bbox="568 779 911 864">Intervention Letermovir</th> <th data-bbox="916 779 1251 864">Vergleich Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="568 871 911 913">N=376</td> <td data-bbox="916 871 1251 913">N=194</td> </tr> </tbody> </table>	Intervention Letermovir	Vergleich Placebo	N=376	N=194
Intervention Letermovir	Vergleich Placebo				
N=376	N=194				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Dauer der Studie</b>            Zeitraum der Durchführung: Juni 2014 – November 2016            Erster Patient, erste Visite: 20. Juni 2014            Letzter Patient, letzte Visite: 21. November 2016</p> <p><u>Zeitpunkte Interimsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24. April 2015 (erstes Sicherheitsreview, nachdem 10 % der randomisierten Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation bis Woche 14 nach Transplantation beendet haben)</li> <li>• 12. August 2015 (außerplanmäßiges Sicherheitsreview, auf Grund einer schnellen Rekrutierung der Patienten, nachdem ~25 % der randomisierten Patienten entweder die Behandlung mit der Studienmedikation zu Woche 14 nach Transplantation beendet haben bzw. vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind)</li> <li>• 28. Oktober 2015 (Sicherheitsreview sowie Futility-Analyse)</li> </ul> <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12. September 2016 (Datenschnitt nach Erreichen des primären Endpunkts, Studienbericht zu Woche 24)</li> <li>• 24. Januar 2017 (Datenschnitt gemäß Dossier)</li> <li>• 28. Januar 2017 (finale Datenbanksperrung, Studienbericht zu Woche 48)</li> </ul> <p><u>Zeitpunkte der Erstellung der Studienberichte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16. Februar 2017: Erstellung des Studienberichts zu Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• 31. Mai 2017: Erstellung des Studienberichts zu Woche 48 nach Transplantation, korrigiert am 05. Juni 2017</li> </ul> <p><b>Ort der Durchführung</b>            Von 74 Studienzentren, die vom Independent Ethics Committees (IEC)/ Institutional Review Boards (IRB) die Erlaubnis zur Rekrutierung erhalten haben, haben 70 Zentren mindestens einen Patienten gescreent und 67 Zentren haben Patienten in die Studie eingeschlossen. Die 67 Studienzentren waren verteilt auf 20 Länder: Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Litauen, Neuseeland, Peru, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich (UK), USA</p>				

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch bedeutsame CMV-Infektion bis Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation</li> <li>• Zeit bis zur klinisch bedeutsamen CMV-Infektion definiert als CMV-Organerkrankung oder Beginn einer präemptiven Therapie gegen CMV bis Woche 24 (~6 Monate) nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von CMV-Erkrankungen bis Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz einer PET wegen CMV-Virämie bis Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• Zeit bis PET wegen CMV-Virämie bis Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte (Auswahl)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von Mortalität bis Woche 14, Woche 24 sowie Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz einer CMV-Erkrankung bis Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von opportunistischen Infektionen (außer CMV-Infektionen), wie beispielsweise systemische bakterielle oder invasive Pilzinfektionen bis Woche 14, Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von akuter und/oder chronischer Graft-versus-host Disease (GVHD) nach Randomisierung, bis Woche 14, bis Woche 24 sowie bis Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von allen erneuten Hospitalisationen (nach vorhergehender initialen Hospitalentlassung) sowie von erneuten Hospitalisationen auf Grund von CMV-Infektionen/Erkrankung bis Woche 14, Woche 24 sowie Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von CMV-Virämie bis Woche 14 sowie Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• Zeit bis zur CMV-Virämie bis Woche 14 sowie Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• Inzidenz von Engraftment (definiert als absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 500/\text{mm}^3</math> an drei aufeinanderfolgenden Tagen)</li> <li>• Zeit bis Engraftment bis Woche 14 sowie Woche 24 nach Transplantation</li> <li>• Antivirale Resistenz gegen Letermovir als Prophylaxever sagen</li> <li>• Lebensqualität mithilfe von EuroQoL (EQ)-5D und Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-BMT) Fragebogen bis Woche 48 nach Transplantation</li> <li>• Pharmakokinetik von Letermovir</li> </ul>
<b>Subgruppenanalyse</b>	<p><b>A priori definierte Subgruppen im SAP</b></p> <p>Für den primären Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (Median Cut-off)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnizität (spanisch oder lateinamerikanisch vs. nichtspanisch oder -lateinamerikanisch)</li> <li>• Hautfarbe (asiatisch vs. schwarz vs. weiß vs. andere)</li> <li>• CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig)</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Post-hoc definierte Subgruppen im Studienbericht</b></p> <p>Für die Endpunkte klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 sowie Woche 14 nach Transplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geografische Region (Asien-Pazifik, Lateinamerika, Europa, Nordamerika)</li> <li>• Dosierung (480 mg vs. 240 mg)</li> <li>• Serostatus des Spenders (positiv vs. negativ)</li> <li>• Gewicht (&lt; median 75,4 kg vs. ≥ median 75,4 kg)</li> <li>• Zeit zwischen Transplantation und Randomisierung (&lt; 2 Wochen vs. ≥ 2 Wochen)</li> <li>• Einsatz von Anti-Thymocyte-Globulin (ATG) (ja vs. nein)</li> <li>• Nach Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ex-vivo T-Zell-Depletion (ja/nein)</li> <li>○ Einsatz von Alemtuzumab (ja/nein)</li> <li>○ Stammzellenquelle (Knochenmark, peripheres Blut, Nabelschnurblut)</li> <li>○ Donor-Mismatch (matched-verwandt, mismatched-verwandt, matched-nicht-verwandt, mismatched-nicht verwandt)</li> <li>○ Haploidentischer Donor (ja vs. nein)</li> <li>○ Akute GvHD (≥ Grad 2) zu Baseline (ja vs. nein)</li> </ul> </li> <li>• Nach Konditionierungsregime (myeloablativ vs. Konditionierung mit reduzierter Intensität vs. nichtmyeloablativ)</li> <li>• Einsatz Immunsuppressiva (Cyclosporin A vs. Tacrolimus vs. andere vs. fehlend)</li> </ul> <p>Es waren Subgruppenanalysen gemäß der primären Analyse des primären Endpunkts geplant. Eine Sensitivitätsanalyse anhand des Data-as-Observed-Ansatzes bei fehlenden Daten sollte ebenfalls durchgeführt werden.</p> <p>Für die Sicherheitsendpunkte wurden im Studienbericht deskriptiv ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Hautfarbe (asiatisch vs. schwarz vs. weiß vs. andere)</li> <li>• Ethnizität (spanisch oder lateinamerikanisch vs. nichtspanisch oder -lateinamerikanisch)</li> <li>• Gewicht (&lt; 75,4 kg vs. ≥ 75,4 kg)</li> <li>• Niereninsuffizienz definiert als &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Hepatische Insuffizienz anhand des Child-Pugh-B zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Region (Lateinamerika vs. Asien-Pazifik vs. Europa vs. Nordamerika)</li> <li>• Immunsuppressive Begleitmedikation (Cyclosporin A vs. Tacrolimus)</li> </ul> <p>Für die im Dossier als patientenrelevant genannten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit wurden Subgruppenanalysen für folgende Merkmale post-hoc zu Woche 48 nach Transplantation durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 54 Jahre vs. ≥ 54 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• geografische Region (Deutschland vs. restliche Länder)</li> <li>• Dosierung (480 mg vs. 240 mg)</li> <li>• Serostatus des Spenders (positiv vs. negativ)</li> </ul> <p>Anders als im Studienbericht wurden für die Merkmale Interaktionstests und Heterogenitätsmaße berechnet.</p>

Abkürzungen: alloHST: allogene Stammzelltransplantation, GvHD: Graft-versus-Host Disease, HLA: Humanes Leukozyten Antigen

Das Originalprotokoll der Studie MK-8228-001 wurde am 11. November 2013 veröffentlicht. Es gab insgesamt 3 Amendments (1. Amendment 28. Januar 2014, 2. Amendment 30. Juni 2014, 3. Amendment 10. Dezember 2014) zum Protokoll. Studienstart war am 20.6.2014.

Folgende relevanten Änderungen wurden durchgeführt:

#### **Amendment 1 (28. Januar 2014):**

- Daten für CMV-Virämie, Kreatinin-Clearance und Leberfunktion müssen nicht wie ursprünglich 7 Tage, sondern 5 Tage vor Randomisierung vorliegen.
- Änderung der Grenze der CMV-DNA-PCR-Methode zur Bestimmung von einer CMV-Virämie für das Einleiten einer PET
  - während der Behandlungsphase (bis Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation):
    - Hochrisiko-Patienten: virale DNA  $\geq$  150 Kopien/mL
    - Niedrigrisiko-Patienten: virale DNA  $>$  300 Kopien/mL
  - nach Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation
    - Hochrisiko-Patienten: virale DNA  $>$  300 Kopien/mL
    - Niedrigrisiko-Patienten: virale DNA  $>$  300 Kopien/mL

Im Originalprotokoll gab es keine Unterscheidung der Bestimmungsgrenze bei der CMV-DNA-PCR-Methode zwischen Behandlungsphase (bis Woche 14 nach Transplantation) und Follow-up (nach Woche 14 nach Transplantation). Bei der Niedrigrisiko-Population sollte eine Einzelmessung ein Ergebnis einer viralen DNA entweder  $>$  300 Kopien/mL ergeben oder, falls eine Replikation der viralen DNA zwischen 150–300 Kopien/mL gemessen wurde, musste eine zweite Messung einen höheren Wert ergeben.

- Zum CMV-DNA-PCR-Test wurde folgendes klargestellt: Im Falle eines positiven CMV-DNA-PCR-Ergebnisses muss zur Bestätigung des Ergebnisses eine Probe an das Zentrallabor geschickt werden. Das Einleiten einer PET sollte erst nach der Bestätigung durch das Zentrallabor erfolgen. Anschließend soll 48–72 Stunden nach Einleiten einer Anti-CMV-Therapie eine Probe für CMV-DNA-PCR erneut an das Zentrallabor geschickt werden.
- Falls zur Bestätigung einer CMV-Virämie zur Einleitung einer Anti-CMV-Therapie das Ergebnis nicht verfügbar ist, kann eine Probe, die während eines 7-Tage-Zeitraums gesammelt wurde, verwendet werden.

#### **Amendment 2 (30. Juni 2014)**

- Patienten mit asiatischer Herkunft wurden aus der Studie ausgeschlossen, da es in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit japanischer Herkunft zu einer höheren Exposition mit Letemovir im Vergleich zu Patienten mit anderer Herkunft bei Einnahme der gleichen Dosen der Prüfmedikation kam.
- Sofern das zunächst auf CMV-Virämie positive Testergebnis im Zentrallabor am Tag des Einleitens einer PET nicht bestätigt werden konnte und negativ ausfiel, konnte die PET gestoppt werden und der Patient weiterhin die Studienmedikation erhalten (sowohl Letemovir im Behandlungsarm als auch Placebo im Kontrollarm).
- Folgendes wurde zum CMV-DNA-PCR-Test klargestellt: Eine zweite Plasmaprobe muss nur innerhalb von 7 Tagen (am besten zwischen 48–72 Stunden) nach Einleitung einer PET für den CMV-DNA-PCR-Test ans Zentrallabor geschickt werden, falls zum Tag des Einleitens einer PET keine Bestätigung des positiven CMV-PCR-DNA-Ergebnisses vorlag.

- Anti-CMV-Medikation war für andere Indikationen als CMV-Behandlung bzw.-Prävention erlaubt.
- Die Liste der Arzneimittel, die mit besonderer Vorsicht angewandt werden dürfen, wurde verlängert.

### Amendment 3 (10. Dezember 2014)

- Der Ausschlussgrund vom 2. Amendment, kein Einschluss von Patienten mit asiatischer Herkunft, wurde wieder aufgehoben, da die oben genannten Beobachtungen sich bei weiteren Analysen nicht bestätigten.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie MK-8228-001

Intervention: Letermovir	Kontrolle: Placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letermovir 480 mg einmal täglich</li> <li>• Letermovir 240 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin (CsA)</li> </ul> <p>Die Medikation sollte bis zu 100 Tage eingenommen werden.</p> <p>Es ist sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe möglich. Es können sowohl 240-mg-Tabletten als auch 480-mg-Tabletten zur Einnahme einer einmal täglichen Dosis von 480 mg verwendet werden. Das Volumen für die i.v.-Infusion beträgt 250 mL und die Infusionsdauer beträgt 60 Minuten.</p> <p>Falls Cyclosporin A nach Beginn der Behandlungsphase eingenommen werden sollte, so sollte die Dosis von 480 mg auf 240 mg reduziert werden. Falls die Cyclosporin-A-Einnahme während der Behandlungsphase permanent oder für einen langen Zeitraum unterbrochen werden sollte, so sollte die nächste Letermovir-Dosis (Einnahme innerhalb von 24 Stunden) von 240 mg auf 480 mg erhöht werden.</p> <p>Falls die Einnahme der Studienmedikation innerhalb von 18 Stunden versäumt wird, so soll die versäumte Dosis nachgeholt werden.</p> <p>Sofern eine i.v.-Infusion geplant war, sollte die Infusionslösung des Wirkstoffs in einer blickdichten Hülle verpackt werden. Für die Herstellung und die Verabreichung war ein nicht-verblindeter Pharmazeut bzw. geeignetes Studienpersonal zuständig. Diese Person war nicht in die Beurteilung der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit der Prüfmedikation als auch in die Untersuchung des Patienten involviert.</p> <p><b>Kriterien für Abbruch der Einnahme der Studienmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion erfüllt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Applikation der Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen wie mit Tabletten der Studienmedikation</li> </ul> <p>Herstellung und Applikation der i.v.-Infusion analog zur Studienmedikation. Falls es zu einer Änderung der Einnahme von Cyclosporin A kommt, so soll die Anzahl der Placebotabletten der Anzahl an Letermovirtabletten angepasst werden.</p> <p><b>Kriterien für Abbruch der Einnahme der Studienmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion sind erfüllt</li> <li>• Schwangerschaft während der Studie</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Gesundheitszustand oder persönliche Umstände des Patienten erlauben es nicht, der Meinung des Prüfarztes oder/und des Sponsors, sich an die Anforderungen des Protokolls zu halten bzw. der Patient wird einem Risiko auf Grund der Studienteilnahme ausgesetzt</li> </ul> <p><b>Kriterien für einen möglichen Abbruch der Einnahme der Studienmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE/SUE, das durch den Prüfarzt als (vermutlich) mit der Prüfmedikation assoziiert ist. Der Patient kann die Studienmedikation weiterhin einnehmen auf Grundlage der Entscheidung des Prüfarztes und/oder des pU.</li> <li>• Nichteinhalten der Bestimmungen, Dosierungen oder Untersuchungen der Studie</li> </ul>

<b>Intervention: Letermovir</b>	<b>Kontrolle: Placebo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft während der Studie</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Gesundheitszustand oder persönliche Umstände des Patienten erlaubten es nicht, der Meinung des Prüfarztes oder/und des Sponsors, sich an die Anforderungen des Protokolls zu halten bzw. der Patient konnte sich durch die Studienteilnahme einem Risiko aussetzen</li> </ul> <p><b>Kriterien für einen möglichen Abbruch der Einnahme der Studienmedikation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE/SUE, nach Meinung des Prüfarztes (vermutlich) mit der Prüfmedikation assoziiert; Einnahme war auf Grundlage des Prüfarztes/pU weiterhin möglich</li> <li>• Nichteinhalten der Bestimmungen, Dosierungen oder Untersuchungen des Studienprotokolls</li> </ul>	
<p><b>Erlaubte Medikation für präemptive Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganciclovir</li> <li>• Valganciclovir</li> <li>• Foscarnet</li> <li>• Cidofovir</li> </ul> <p>Medikation sowie Impfstoffe, die bereits bei den Ausschlusskriterien aufgeführt waren, waren auch während der gesamten Studie nicht erlaubt.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation bzw. Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimikrobielle Standardprophylaxe (u. a. Levofloxacin bei bakteriellen Infektionen, Fluconazol/Voriconazol/Posaconazol für fungale Infektion)</li> <li>• Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir zur Prophylaxe von Infektionen mit Herpes simplex (HSV), Varicella Zoster (VZV) in Dosierungen unterhalb der nicht erlaubten Dosierungen (siehe unten)</li> <li>• Alle erlaubten Konditionierungstherapien (u. a. myeloablative, nichtmyeloablative, Konditionierung mit reduzierter Intensität)</li> <li>• Vorherige oder laufende Manipulationen am Transplantat (inklusive unterschiedlicher ex-vivo oder in-vivo T-Zell-Depletion oder Selektionsregimens)</li> <li>• GvHD-Prophylaxe</li> <li>• Mycophenolatmofetil</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation bzw. Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirale Medikation oder Therapie zur Prävention oder Behandlung von CMV, inklusive Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Aciclovir (Dosierung &gt; 3200 mg p.o. täglich oder &gt; 25 mg/kg i.v. täglich), Valaciclovir (Dosierung &gt; 3000 mg p.o. täglich), Famciclovir (&gt; 1500 mg p.o. täglich), CMV-Hyperimmunglobulin, andere Anti-CMV-Prüfpräparate oder biologische Therapien, CMV-Impfstoffe</li> </ul> <p><b>Weitere Prüfmedikation</b></p> <p>Andere Prüfmedikation war nicht erlaubt, mit folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchungen mit Chemotherapien mit zugelassenen Arzneimitteln</li> <li>• Antimikrobielle Therapien mit zugelassenen Arzneimitteln</li> </ul> <p><b>Medikation/Therapien, die unter Vorsicht verabreicht werden konnten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP3A-Substrate mit schmaler therapeutischer Breite (u. a. Fentanyl, Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Quinidin, Pimozid, Warfarin)</li> </ul>	

Intervention: Letemovir	Kontrolle: Placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2C8, CYP2B6, OATP1B1, OATP1B3 und P-gp Transporter Substrate</li> <li>• P-gP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 Inhibitoren</li> </ul>	
<b>Rescue-Medikation sowie supportive Behandlung</b> Falls eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion (CMV-Erkrankung oder Einleitung einer PET anhand einer CMV-Virämie und des klinischen Zustands des Patienten) während der 48 Wochen nach Transplantation festgestellt wird, soll die Therapie mit der Studienmedikation (sofern der Patient diese noch erhalten hat) abgebrochen werden. Der Patient sollte nach lokalem Standard therapiert werden. Die oben genannten nicht erlaubten Therapien konnten angewandt werden.	

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtmortalität	Mortalität	•	•
CMV-assoziierte Mortalität		•	• <sub>1)</sub>
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion <sup>2)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer CMV-Organerkrankung</li> <li>• Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung (gestützt auf CMV-Virämie und klinischen Gesundheitszustand)</li> </ul>	Morbidität	•	○
Bakterielle und fungale Infektionen		•	•
Akute und chronische GvHD		•	•
Re-Hospitalisierung <sup>4)</sup>		-	•
Re-Hospitalisierung wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung		•	•
Engraftment <sup>5)</sup>		•	• <sub>5)</sub>
EQ-5D-VAS <sup>6)</sup>		•	•
FACT-BMT		Lebensqualität	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

<sup>1)</sup> Der Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität wird nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Der Endpunkt wird operationalisiert als Gesamtmortalitätsrate bei Patienten, die den primären Endpunkt erreicht haben. Ein Zusammenhang zwischen CMV-Erkrankung und Mortalität ist hier nicht unmittelbar gegeben.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt

<sup>3)</sup> Bei dem Endpunkt Einleiten einer präemptiven Therapie ist die Patientenrelevanz unklar. Da es sich um einen Teil des kombinierten primären Endpunkts handelt, wird dieser in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

- <sup>4)</sup> Der Endpunkt Re-Hospitalisierung allgemein wird als bewertungsrelevant angesehen und in der Nutzenbewertung berücksichtigt, obwohl vom pU nicht als patientenrelevant angesehen.
- <sup>5)</sup> Der Endpunkt Engraftment wird auf Grund fehlender Patientenrelevanz nicht dargestellt.
- <sup>6)</sup> Die EQ-5D-VAS-Skala spiegelt die generelle selbsteingeschätzte Morbidität des Patienten wider und wird somit dem Bereich Morbidität und nicht, anders als vom pU vorgenommen, dem Bereich Lebensqualität zugeordnet.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden folgende für die Nutzenbewertung dargelegte Endpunkte als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

### CMV-assoziierte Mortalität

Der Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Bei dem post-hoc definierten Endpunkt wird die Anzahl und der Anteil der Todesfälle aller Patienten, die den primären Endpunkt „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ erreicht haben, untersucht. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit dieser Endpunkt bzw. die Ereignisse letztendlich in Relation zur CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung stehen. Ebenfalls wird im EPAR kritisch angemerkt, dass Todesfälle mit einem positiven CMV-DNA-Ergebnis verbunden werden, obwohl beide Ereignisse nicht unmittelbar in Zusammenhang miteinander stehen müssen [6]. Es bleibt unklar, inwieweit die Gesamtmortalität in Zusammenhang mit CMV-bekanntem Todesursachen steht.

### Engraftment

Der Endpunkt Engraftment wird vom pU als patientenrelevant angegeben. Er ist definiert als die dokumentierte absolute Anzahl an Neutrophilen  $\geq 500/\text{mm}^3$  an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Es bleibt unklar, weshalb nur die Anzahl an Neutrophilen für den Endpunkt berücksichtigt wurde. Desweiteren ist in diesem Zusammenhang der Laborparameter nicht patientenrelevant bzw. der pU legt keine Evidenz einer Validierung als Surrogat vor. Auf Wunsch einiger Prüfärzte konnten Patienten bis zu 28 Tage nach Transplantation nach erfolgreichem Engraftment randomisiert werden. Gemäß Studienbericht findet das Engraftment 14–28 Tage nach Transplantation statt. Bei diesen Patienten war somit die Möglichkeit nicht gegeben, den Einfluss der Studienmedikation auf den Endpunkt Engraftment zu untersuchen. Aus Gründen der nicht gegebenen Patientenrelevanz und der oben beschriebenen methodischen Einschränkungen wird der Endpunkt in der aktuellen Nutzenbewertung nicht dargestellt.

### Nicht-Rückfalls-Mortalität

Im Studienbericht werden die Ergebnisse zur Nicht-Rückfalls-Mortalität dargestellt. Es konnten keine weiteren Informationen sowohl im SAP, Protokoll oder Studienbericht zur Operationalisierung identifiziert werden. Der pU hat den Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie MK-8228-001

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MK-8228-001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf den Interventionsarm (Letermovir) und den Kontrollarm (Placebo) stratifiziert nach Studienzentrum und Risiko für eine CMV-Reaktivierung randomisiert. Die Randomisierungssequenz wurde vom pU erzeugt und in das IVRS/IWRS implementiert. Die Stratifikation anhand der Risikofaktoren wurde durch das Studienpersonal in das IVRS-System am Tag der Randomisierung eingegeben. Falls Stratifikationsinformationen vom Studienpersonal falsch eingegeben wurden, so wurde dies dem pU gemeldet bzw. der pU hat diese festgestellt. Diese wurden nur in der klinischen Datenbank korrigiert, aber nicht im IVRS. Die 27 Patienten (4,7 %) aller randomisierten Patienten, bei denen eine falsche Stratifizierung festgestellt worden ist, wurden nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Da es sich um eine geringe Zahl handelt und sowohl die primäre Analyse mit den korrigierten Angaben als auch die Sensitivitätsanalyse mit den Originaleinträgen vergleichbar waren, kann man von einem geringen Verzerrungspotential ausgehen.

Sowohl der pU, das Studienpersonal als auch die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Ein externes Statistikteam und das DMC hatten Zugriff auf unverblindete Patientendaten. Die vereinzelte Aufhebung der Verblindung des Personals des pU konnte durch das DMC initiiert werden. Für Herstellung und Administration einer i.v.-Infusion der Studienmedikation war ein nicht-verblindeter Pharmazeut zuständig, der in die Durchführung und Analyse der klinischen Studie nicht involviert war.

Gemäß dem statistischen Review der FDA konnten Analysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität und opportunistische Infektionen nicht repliziert werden. So wurden die Behandlungsgruppe und Risikostratifizierungsgruppe bei der Analyse durch den Statistiker des pU zur Gesamtmortalität vertauscht. Der pU hat neue Analysen durchgeführt und die Ergebnisse größtenteils im Studienbericht aktualisiert. Im Studienbericht wird zu Woche 48 bereits der korrigierte p-Wert von  $p=0,12$  anstelle des vorher falsch berechneten p-Werts von  $p=0,018$  berichtet. In der Nutzenbewertung konnte allerdings ein weiterer falscher p-Wert (für den Endpunkt Gesamtmortalität zu Woche 24 im Studienbericht:  $p=0,032$ ; durch FDA für das statistische Review korrekt berechneter p-Wert:  $0,033$ ) identifiziert werden, der aber die Aussagekraft der Ergebnisse nicht beeinflusste.

Beim Endpunkt opportunistische Infektionen wurde für die Subkategorien der Infektionen nicht die Patienten-, aber die Ereigniszahl angegeben. Die Überkategorien (u. a. fungale oder bakterielle Infektionen) waren nicht betroffen, lediglich die Unterkategorien (u. a. Bakteriämie, Pneumonie, Sepsis). Dieser Fehler betraf nicht die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse, da die Ergebnisse zu den Überkategorien der opportunistischen Infektionen herangezogen wurden.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der MK-8228-001-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>2)3)</sup>	Keine <sup>4)</sup>	Niedrig
<b>Morbidität</b>					
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Keine	Niedrig
CMV-Organerkrankung	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Keine	Niedrig
Einleiten einer PET	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Keine	Niedrig
Re-Hospitalisierung allgemein	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>5)6)16)</sup>	Hoch
Re-Hospitalisierung auf Grund einer CMV-Erkrankung/Reaktivierung	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>5)6)</sup>	Hoch
Opportunistische Infektionen	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>7)</sup>	Ja <sup>8)9)</sup>	Hoch
Graft-versus-Host-Erkrankung	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>8)10)</sup>	Hoch
EQ-5D-VAS	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Hoch
<b>Lebensqualität</b>					
FACT-BMT	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Ja <sup>12)</sup>	Ja <sup>13)14)15)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Die für die primäre Analyse zugrunde gelegte FAS-Population (Letermovir-Arm: 325 (86,4 %) und Placebo-Arm: 170 (87,6 %) weicht von der ITT-Population ab (Letermovir-Arm: N=376 und Placebo-Arm: N=194), da u. a. randomisierte Patienten, mit zu Behandlungsbeginn einem positiven CMV-Virämie-Ergebnis, ausgeschlossen wurden. Es wird von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen, da Letermovir zur Prophylaxe bei vorausgegangener negativer CMV-Virämie eingesetzt werden soll. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie zum Beginn der Behandlung war in beiden Gruppen vergleichbar.

<sup>2)</sup> Gemäß dem statistischen Review der FDA konnten statistische Analysen des pU nicht repliziert werden. Für Woche 48 nach Transplantation führte dies zu Ergebnissen fälschlicherweise zugunsten von Letermovir. Diese Ergebnisse wurden im Studienbericht und im Dossier zur Nutzenbewertung korrigiert. Die fehlerhafte Analyse zu Woche 24 hatte keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse (siehe Ausführungen in 2.5.1.). Man kann von einem geringen Verzerrungspotential ausgehen.

<sup>3)</sup> Im EPAR angemerkt: Post-hoc durchgeführte statistische Analysen des explorativen Endpunkts ohne Adjustierung des alpha-Fehlers.

<sup>4)</sup> Im Rahmen einer Post-Studie wurde der Überlebensstatus von Patienten, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, erhoben. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben zur Vollständigkeit der Datenerhebung identifiziert werden.

<sup>5)</sup> Rehospitalisierung wurde im Health-Outcome-Assessment-(HOA)-Modul erfasst. Es konnten keine weiteren Informationen zur Operationalisierung des explorativen Endpunkts Rehospitalisierung allgemein als auch Rehospitalisierung auf Grund von CMV-Erkrankung/Reaktivierung identifiziert werden. So bleibt beispielsweise unklar, ob bzw. inwieweit auf länder- bzw. gesundheitssystemspezifische Gegebenheiten eingegangen wurde.

<sup>6)</sup> Ein Verzerrungspotential kann auf Grund der unterschiedlichen länder- bzw. gesundheitsspezifischen Gegebenheiten einer multizentrischen Studie nicht ausgeschlossen werden.

<sup>7)</sup> Gemäß dem statistischen Review der FDA konnte die statistische Analyse für ausgewählte opportunistische Infektionen nicht repliziert werden. Der pU hat rückwirkend eine neue Analyse eingereicht. Dieser Fehler betraf nicht die Nutzenbewertung, da die Ergebnisse zu den Überkategorien der opportunistischen Infektionen herangezogen wurden.



- <sup>8)</sup> Der Endpunkt wurde als UE bis Woche 16 erfasst, danach nur als therapie-assoziiertes SUE oder SUE, das zum Tod führte, bzw. im HOA-Modul ergänzt. Es bleibt unklar, ob der Endpunkt nach Woche 16 systematisch erfasst wurde. Es konnten keine Informationen zur systematischen Erfassung, beispielsweise im HOA-Modul, identifiziert werden.
- <sup>9)</sup> Die Operationalisierung des explorativen Endpunkts ist ungenau beschrieben. So wird erst im Studienbericht angegeben, dass die Definition einer opportunistischen Infektion vom Prüfarzt bestimmt wurde. Weitere Informationen im Studienprotokoll konnten nicht identifiziert werden.
- <sup>10)</sup> Die Operationalisierung des explorativen Endpunkts ist ungenau beschrieben. Es konnten im SAP als auch im Protokoll keine Angaben identifiziert werden. So wird beispielsweise die Stadieneinteilung der akuten GvHD erst im Studienbericht berichtet. Eine Stadieneinteilung der chronischen GvHD fand nicht statt.
- <sup>11)</sup> Die Herleitung der Rücklaufquoten konnte aus den Studienunterlagen nicht nachvollzogen werden.
- <sup>12)</sup> CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen wurden sowohl als Morbiditätsendpunkte als auch als UE erfasst. Angaben, wie mit einer Doppelzählung umgegangen wurde, fehlen.
- <sup>13)</sup> Unterschiedliche Expositionszeiten in beiden Studienarmen.
- <sup>14)</sup> Zu Woche 24 und 48 wurden UE bezogen auf PT und SOC, die gemäß des pU im Studienbericht „passiv“ berichtet wurden, dargestellt. Gemäß dem Studienprotokoll waren a priori nur die Erhebung von therapie-assoziierten SUE und SUE, die zum Tod führten, nach Woche 16 geplant. Es konnten keine Angaben zur Vollständigkeit der erhobenen Daten identifiziert werden.
- <sup>15)</sup> Verzerrungspotential auf Grund einer möglichen Doppelzählung von Ereignissen. CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen und GvHD (bereits in der Kategorie Morbidität dargestellt) wurden zusätzlich als UE berichtet. Es konnten keine Informationen identifiziert werden, wie mit einer Doppelzählung umgegangen wird.
- <sup>16)</sup> Ein Verzerrungspotential bei erneuter Krankenhauseinweisung auf Grund der Grunderkrankung kann nicht ausgeschlossen werden.

## 2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6, 7 und 8.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
<b>Operationalisierung</b>	Beim Endpunkt Gesamtmortalität handelt es sich um einen explorativen Endpunkt. Der Endpunkt ist definiert als die Anzahl und Anteil der Todesfälle vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Behandlungsende (~Woche 14), bis Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation. Zusätzlich wurde die Zeit bis zum Ereignis Tod erhoben. Im Dossier werden neben den Ergebnissen aus dem Studienbericht noch Ergebnisse einer Post-Studie zum Gesamtüberleben von vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten dargestellt (siehe Abschnitt 2.5.3 „Sensitivitätsanalysen“).
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Im Rahmen einer Post-Studie wurden Überlebensdaten erhoben für Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Es konnten keine Angaben zur Vollständigkeit der erhobenen Daten in den vom pU eingereichten Unterlagen identifiziert werden.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Beim Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Es ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus zwei Endpunkten zusammensetzt. Damit der primäre Endpunkt als erfüllt angesehen werden kann, muss laut Studienprotokoll mindestens ein Ereignis auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer CMV-Organerkrankung</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung (= PET; gestützt auf eine dokumentierte CMV-Virämie und den klinischen Gesundheitszustand des Patienten).</li> </ul> <p>Für den primären Endpunkt wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 24 nach Transplantation mindestens eines der oben genannten Ereignisse auftrat, erfasst.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt sowie Einleiten einer PET wurden zu Woche 14 (zum Behandlungsende) als sekundäre Endpunkte erfasst. Einleiten einer PET wurde zu Woche 24 als sekundärer Endpunkt erfasst. Der Endpunkt Auftreten einer CMV-Organerkrankung wurde zusätzlich zu Woche 24 als sekundärer Endpunkt und zu Woche 48 nach Transplantation als explorativer Endpunkt erfasst.</p> <p>Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion bis Woche 24 (~6 Monate) nach Transplantation wurden die Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Diagnose einer CMV-Endorganerkrankung oder einer PET-Initiierung gezählt.</p> <p>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.</p> <p>Sofern die Patienten die Studientherapie abbrechen mussten auf Grund einer bestätigten CMV-Infektion bis Woche 24 nach Transplantation, nahmen diese am Follow-Up bis Woche 48 nach Transplantation teil.</p> <p><b>CMV-DNA-PCR-Test</b></p> <p>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).</p> <p>Eine dokumentierte CMV-Virämie war definiert als eine durch das Zentrallabor detektierte, anhand der CMV-DNA-PCR bestätigte CMV-Virämie zu Beginn der PET bzw. Therapie der Erkrankung. Als detektiert galt entweder ein positives CMV-PCR-Ergebnis, bei dem CMV zwar detektiert, aber nicht quantifizierbar war, oder detektiert mit Angabe der ermittelten Viruszahl. Der primäre Endpunkt galt damit als erreicht.</p> <p>Zur Bestätigung musste die Probe kurz vor (bzw. am Tag der) Initiierung der PET bzw. vor Behandlungsbeginn der CMV-Erkrankung an das Zentrallabor verschickt werden. Falls die Bestätigung an dem Tag nicht vorlag, konnte eine weitere Probe innerhalb von 7 Tagen an das Zentrallabor geschickt werden. Falls die Ergebnisse des Zentrallabors nicht rechtzeitig vorlagen, konnte der Prüfarzt die Anti-CMV-Therapie auf Grundlage des lokalen positiven Testergebnisses beginnen. Die Initiierung der Anti-CMV-Therapie ohne eine dokumentierte (durch das Zentrallabor bestätigte) CMV-Virämie wurde nicht als ein Ereignis gezählt.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Am Tag der Randomisierung sollte bei den Patienten bereits eine HSCT durchgeführt worden sein sowie folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatives Testergebnis für CMV-Virämie (kein Nachweis einer CMV-Virämie sowohl vom lokalen oder dem Zentrallabor, das innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung vom Zentrallabor bestätigt werden musste). Der Nachweis einer CMV-Virämie wird vom Zentrallabor entweder als detektiert, aber nicht bestimmbar oder detektiert mit einer Replikationszahl angegeben.</li> <li>• Akzeptable Kreatinin-Clearance und Ergebnisse der Leberfunktionstests (siehe Ausschlussgründe der Studie)</li> </ul> <p><b>Re-Initiierung der CMV-Prophylaxe</b> Konnte ein zunächst positives CMV-Virämie-Ergebnis aus dem Lokallabor vom Zentrallabor am Tag der PET-Initiierung nicht bestätigt werden, konnte der Prüfarzt die Therapie mit der Studienmedikation fortsetzen. Die Studienmedikation sollte spätestens 7 Tage nach Beenden der Therapie mit der Studienmedikation erneut begonnen werden.</p> <p><b>Auftreten einer CMV-Organerkrankung</b> Eine Untersuchung auf eine CMV-Organerkrankung erfolgte wöchentlich während der Behandlungsphase, danach alle zwei Wochen bis Woche 24 und alle 8 Wochen anschließend bis Woche 48. Alle vermuteten Fälle von CMV-Organerkrankungen wurden einem verblindeten Entscheidungskomitee (CAC) vorgelegt. In die Analyse des primären Endpunkts gingen nur die vom CAC bestätigten Fälle ein. Übereinstimmung bzw. Nichtübereinstimmungen zwischen CAC und dem Prüfarzt wurden dokumentiert. Das CAC untersuchte die klinischen, virologischen, histopathologischen Daten als auch die Beurteilung des Prüfarztes. Falls vom CAC eine CMV-Endorganerkrankung bestätigt wurde, wurde das früheste Datum der Diagnose (wie beispielsweise radiologische Tests, Virenkultur, Histopathologie, immunhistochemische Analyse, In-situ-Hybridisierung und CMV-DNA-PCR) verwendet. Im Studienprotokoll wurden die Kriterien und Arten einer CMV-Organerkrankung definiert. Als CMV-Organerkrankung waren definiert Pneumonie, gastrointestinale Erkrankung, Hepatitis, Erkrankung des Zentralnervensystems, Retinitis, Nephritis, Zystitis, Myokarditis, Pankreatitis. Der Schwerpunkt der Diagnose aller CMV-Organerkrankungen lag bei Laborbefunden oder Biopsien. Eine CMV-Organerkrankung wurde zusätzlich anhand von Symptomen bei folgenden Erkrankungen diagnostiziert: Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Zentralnervensystems und der Lunge.</p> <p><b>Einleiten einer präemptiven CMV-Behandlung (gestützt auf eine dokumentierte CMV-Virämie und den klinischen Gesundheitszustand des Patienten)</b> Die Zeit bis zur Initiierung einer PET nach einer dokumentierten CMV-Virämie wurde gezählt vom Tag der Transplantation bis zum Beginn der Anti-CMV-Therapie. Dies galt auch für CMV-Organerkrankungen, die vom CAC nicht bestätigt wurden. Falls beide Kriterien (Initiierung einer PET und Diagnose einer CMV-Organerkrankung) zutrafen, wurde das früheste Datum von einer der beiden Ereignisse verwendet.</p> <p>Gemäß dem Studienprotokoll wurde dem Prüfarzt nicht empfohlen, mit einer PET bei einer Viruslast unter der Bestimmungsgrenze zu beginnen. Es lag im Ermessen des Prüfarztes auf Grundlage des CMV-DNA-PCR-Ergebnisses, des Risikoprofils und des klinischen Zustands, mit der PET zu beginnen. Die unten beschriebenen Bestimmungsgrenzen des Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCR) wurden herangezogen [1] und galten als Empfehlungen.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Während der Behandlungsphase (bis Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochrisiko-Patienten: virale DNA <math>\geq</math> 150 Kopien/mL</li> <li>• Niedrigrisiko-Patienten: virale DNA &gt; 300 Kopien/mL</li> </ul> <p>Nach Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochrisiko-Patienten: virale DNA &gt; 300 Kopien/mL</li> <li>• Niedrigrisiko-Patienten: virale DNA &gt; 300 Kopien/mL</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion ist der primäre Endpunkt der MK-8228-001-Studie und wird in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt CMV-Organerkrankung wird als patientenrelevant gesehen. Es ist anzumerken, dass ein Teil der Organerkrankungen auf Laborbefunden oder Biopsien beruht und nicht auf symptomatische Ausprägungen der Erkrankung.</p> <p>Beim Endpunkt Einleitung einer PET war der Beginn der Therapie nicht nur von der CMV-Viruslast abhängig, sondern auch vom Risikoprofil und dem klinischen Zustand des Patienten, wobei der Prüfarzt über die Initiierung einer PET entschied.</p> <p>Anders als beim Endpunkt CMV-Organerkrankungen wurde der Endpunkt nicht bis Woche 48 erfasst, obwohl Daten zur CMV-Virämie bis Woche 48 erhoben wurden und somit der Endpunkt ebenfalls hätte miterfasst werden können.</p> <p>Der pU gibt an, dass die PET auf Grund der (Myelo-)Toxizität nicht verträglich ist und die PET den Wiederaufbau des Immunsystems nach Transplantation verzögert. Ein weiterer Nachteil sei die zu späte Detektion einer CMV-Virämie. Die vom pU zitierte retrospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Viruslast (<math>\geq</math> 250 IU/ml) und Mortalität bei 926 Allo-HSCT-Patienten und PET-Initiierung auf Grundlage der CMV-DNA-PCR-Verlaufskontrolle. Ein Zusammenhang wurde angedeutet zwischen hoher Viruslast zu Beginn einer PET und dem Endpunkt Mortalität innerhalb eines Jahres nach Transplantation. In die Studie wurden 15 % der Patienten mit einem seronegativen Empfänger eingeschlossen, wodurch ein Teil der Population nicht dem Anwendungsgebiet entspricht [10]. Prospektive Studien wurden im Dossier nicht identifiziert.</p> <p>Obwohl die PET ein toxikologisch ungünstigeres Profil bei Allo-HSCT-Patienten bildet, wird die PET als Therapiemaßnahme einer CMV-Infektion bei in der Regel asymptomatischen Patienten empfohlen und angewandt, da dadurch gemäß EPAR und einer Leitlinie des British Committee for Standards in Haematology die Mortalitätsrate nach CMV-Infektion gesenkt werden [6] [5].</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts kann nicht abschließend geklärt werden.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Re-Hospitalisierung allgemein</b>
<b>Operationalisierung</b>	Eine erneute Hospitalisierung nach vorheriger Krankenhausentlassung wird bis Behandlungsende (Woche 14), bis Woche 24 und bis Woche 48 nach Transplantation erhoben.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des explorativen Endpunktes ist nicht eindeutig. Es bleibt unklar, ab wann bzw. für wie lange der Patient erneut ins Krankenhaus eingewiesen wurde. So kann der Patient beispielsweise am gleichen Tag der Vorstellung im Krankenhaus bereits entlassen werden oder länger im Krankenhaus bleiben.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten gilt als patientenrelevant. Zu beachten sind Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse auf Grund unterschiedlicher länder- bzw. gesundheitssystemspezifischer Faktoren einer multizentrischen Studie und einer durch die Grunderkrankung bedingten erneuten Hospitalisierung.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Re-Hospitalisierung auf Grund von CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankungen</b>
<b>Operationalisierung</b>	Gemäß dem Dossier wird der Anteil der Patienten, bei denen bis Behandlungsende (Woche 14), bis Woche 24 bzw. bis Woche 48 nach Transplantation eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. CMV-Erkrankung eingetreten ist, angegeben.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des explorativen Endpunktes ist nicht eindeutig. Es bleibt unklar, ab wann bzw. für wie lange der Patient erneut ins Krankenhaus eingewiesen wurde. So kann der Patient am gleichen Tag bereits entlassen werden oder länger im Krankenhaus bleiben.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten gilt als patientenrelevant. Zu beachten sind Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Ergebnisse auf Grund unterschiedlicher länder- bzw. gesundheitssystemspezifischer Faktoren einer multizentrischen Studie.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Opportunistische Infektionen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Opportunistische Infektionen waren gemäß dem Studienbericht definiert als jegliche Infektionen, die gemäß dem Prüfarzt als opportunistische Infektionen nach einer Stammzelltransplantation auftreten können. Dazu gehörten u. a. schwerwiegende bakterielle oder Pilzinfektionen, mit Epstein-Barr assoziierte Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung, durch Respiratory-Syncytial-Virus bedingte Pneumonie, Parainfluenza-Pneumonie, Adenovirus-Erkrankung, Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PJP), durch humanes Herpesvirus (HHV) verursachte Enzephalitis und Toxoplasmose.</p> <p>Ab Behandlungsbeginn bis 16 Wochen nach Transplantation wurden opportunistische Infektionen als unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Anschließend bis Woche 48 nach Transplantation wurden bakterielle und fungale Infektionen <i>nur dann</i> als unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wenn es sich um <i>therapiebedingte</i> (mit der Prüfmedikation assoziierte) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder SUE, die zum Tode führten, handelte. Es bestand die Möglichkeit, während der gesamten Studiendauer opportunistische Infektionen im Health-Outcome-Assessment-Modul</p>

<b>Morbidität</b>	
	(HOA-Modul) als opportunistische Infektionen zu dokumentieren. Es konnten im Modul Angaben u. a. zur Art und Dauer der Infektion gemacht werden. CMV-Infektionen wurden nicht als opportunistische Infektionen, sondern als UE berichtet.
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist nicht eindeutig. Es bleibt unklar, wie insbesondere nach Woche 16 der Endpunkt systematisch dokumentiert wurde, zumal Informationen zur Erfassung erst im Studienbericht und Dossier identifiziert werden konnten. Es bestand die Möglichkeit, den Endpunkt im HOA-Modul zu erfassen. A priori sollten UE nach Woche 16 nur als therapie-assoziierte SUE bzw. UE, die zum Tod führten, erfasst werden. Gemäß dem Dossier wurden opportunistische Infektionen als solche erfasst, falls einer der beiden oben genannten Punkte nicht zutraf.</p> <p><b>Validität</b> Opportunistische Infektionen, insbesondere bakterielle und fungale Infektionen, nach Stammzelltransplantationen können durch eine CMV-Reaktivierung begünstigt werden und gelten als indirekter Effekt der Erkrankung [6]. Es bleibt unklar, wie systematisch der Endpunkt insbesondere nach Woche 16, beispielsweise im HOA-Modul, erfasst wurde. Der pU gibt im Studienbericht sowohl selektierte opportunistische Infektionen an als auch opportunistische Infektionen, die auch klinisch nicht relevante Infektionen einschließen. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu allen opportunistischen Infektionen berichtet. Es bleibt unklar, ob damit alle Infektionen oder alle vom Prüfarzt als opportunistisch definierten Infektionen gemeint sind. Bei letzterem besteht die Gefahr einer heterogenen Erfassung des Endpunkts in der multizentrischen Studie.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Graft-versus-Host Disease</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Gemäß dem Dossier und dem Studienprotokoll wurde sowohl eine akute als auch eine chronische GvHD während der Studie erfasst. Erst im Dossier und im Studienbericht wird eine Definition der akuten und chronischen GvHD gegeben: Als akut galt eine GvHD, wenn sie vor Tag 100 nach Transplantation eingetreten ist. Wenn der Grad der GvHD erst nach Tag 100 diagnostiziert wurde, bestätigt in diesem Fall der Sponsor mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD akut war. Als chronisch galt eine GvHD, wenn sie nach Tag 100 nach Transplantation eingetreten ist oder wenn kein Grad der GvHD vor Tag 100 nach Transplantation festgestellt wurde (in diesem Fall bestätigt der Sponsor mit dem Prüfzentrum, dass die GvHD chronisch war). Im Studienbericht wird die Einteilung in Schweregrade nach Glucksberg der akuten GvHD durch die Prüfarzte angegeben [9]. Auf eine Schweregradeinteilung der chronischen GvHD wurde, nach Angaben des pU, verzichtet. So gäbe es bereits viele Klassifizierungssysteme, dessen prognostische Güte der Klassifizierungssysteme allerdings unklar bleibe. Weitere Informationen zur chronischen GvHD konnten nicht identifiziert werden. Gemäß dem Dossier wurde der Anteil einer akuten und/oder chronischen GvHD vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Behandlungsende (Woche 14), bis Woche 24 bzw.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>bis Woche 48 nach Transplantation erfasst. Bis Woche 16 (Behandlungsende + 2 Wochen Follow-up) wurde der Endpunkt GvHD als UE berichtet. Danach wurde eine GvHD <i>nur dann</i> als unerwünschtes Ereignis berichtet, wenn es sich um ein therapiebedingtes (mit der Prüfmedikation assoziiertes) schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein tödliches unerwünschtes Ereignis handelte. Gemäß Studienbericht gab es die Möglichkeit, GvHD zusätzlich im Health-Outcomes-Assessment-Modul zu dokumentieren. Weitere Informationen zur Erfassung des Endpunkts wurden nicht identifiziert.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Zwar wurde im Studienprotokoll GvHD als explorativer Endpunkt angegeben, genaue Angaben zur Operationalisierung finden sich erst im Studienbericht. So bleibt unklar, ob vorab auch andere Klassifizierungssysteme oder Erhebungsverfahren angewandt wurden. Im HOA-Modul konnte u. a. der Schweregrad oder der Ort angegeben werden.</p> <p><b>Validität:</b> Lediglich im Studienbericht wird für die akute GvHD die Glucksberg-Skala für die Gesamtschweregradeinteilung genannt [9]. Es konnten in den weiteren Studienunterlagen keine weiteren Informationen zur Operationalisierung identifiziert werden. Von einer Schweregradeinteilung der chronischen GvHD wird in den Studienunterlagen abgesehen, da es, gemäß dem pU, viele Systeme zur Stadieneinteilung gibt, deren prognostischer Faktor unklar bleibt. Weitere Informationen konnten nicht identifiziert werden. Eine Auseinandersetzung zu publizierten Klassifizierungssystemen der chronischen GvHD, wie beispielsweise des „National Institutes of Health Consensus Development Project“ blieb aus [11].</p> <p>A priori sollten UE nach Woche 16 nur als therapie-assoziierte SUE bzw. SUE, die zum Tode führten, erfasst werden. Im HOA-Modul bestand die Möglichkeit, GvHD während des gesamten Studienzeitraums zu dokumentieren. Es bleibt unklar, inwieweit GvHD außerhalb der oben genannten Definition systematisch, beispielsweise im HOA-Modul, erfasst wurden. Dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse nach Woche 16 unklar.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Da eine CMV-Reaktivierung einen Risikofaktor für eine GvHD darstellt [5], wird GvHD als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>EQ-5D-VAS</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der EQ 5D-VAS ist Bestandteil des EQ-5D Version 3L. Der EQ-5D-(EuroQoL-5-Dimensions)-Fragebogen beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. Die Berechnung erfolgte auf Basis des Manuals der EuroQoL-Arbeitsgruppe. Es wurde die Version EQ-5D-3L verwendet, die zu Fragen bezüglich der 5 Dimensionen jeweils 3 Antwortmöglichkeiten zur Einschätzung der Probleme in der jeweiligen Dimension vorgibt.</p> <p>Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen.</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Die Erhebung erfolgte zur Randomisierung, zu Behandlungsende (Woche 14), Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation. Die Patienten füllten den Fragebogen durch ein elektronisches Eingabetool aus.</p> <p>Im SAP war eine deskriptive Analyse des EQ-5D-Fragebogens geplant. Die Rücklaufquoten wurden bezogen auf die FAS-Population ermittelt. Im Dossier wurden die mittleren Änderungen des Scores von Baseline bis Behandlungsende sowie bis Woche 24 und 48 angegeben. Eine Responderanalyse wurde anhand einer MID von 10, basierend auf einer Publikation von Pickard [17], durchgeführt und die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Summenscore im Beobachtungszeitraum angegeben.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Mittels verteilungs- und ankerbasierten Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [17].</p> <p>Zur Ermittlung einer intra-individuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen von Responderanalysen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>In den Studienunterlagen konnten keine Sensitivitätsanalysen anhand von MIDs von 7 oder 11 identifiziert werden.</p> <p>Zur Ableitung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts wird ein EQ-5D-Gesamtindex berechnet. Dieser Berechnung liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Da der Nutzwert nicht anhand von Erhebungen an einer geeigneten Patientengruppe (vergleichbare Indikation), sondern anhand der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation nicht gegeben.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Gesundheitsstatus, der mittels EQ-5D-VAS gemessen wird, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>



Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	FACT-BMT
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Fragebogen FACT-BMT soll zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt werden. Der FACT-BMT ist ein aus 47 Items bestehendes Messinstrument, der fünf Dimensionen der Lebensqualität bei Patienten nach einer Knochenmarktransplantation erfasst. Der hier zur Beratung stehende FACT-BMT setzt sich aus dem generischen Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy - General“ (FACT-G) [2] und der 12 Items umfassenden Skala „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS) zusammen. Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliches Wohlbefinden (PWB), Bewertungsskala 0–28 Punkte</li> <li>• Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), Bewertungsskala: 0–28 Punkte</li> <li>• Emotionales Wohlbefinden (EWB), Bewertungsskala 0–24 Punkte</li> <li>• Funktionales Wohlbefinden (FWB), Bewertungsskala 0–28 Punkte</li> </ul> <p>Die Bewertungsskala der BMTS berücksichtigt lediglich 10 Fragen und liegt zwischen 0–40 Punkten. Die zwei nicht berücksichtigten Fragen können als einzelne Items ausgewertet werden.</p> <p>Die Erhebung erfolgte zur Randomisierung, zu Behandlungsende (Woche 14), Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation. Die Patienten füllten den Fragebogen durch ein elektronisches Eingabetool aus.</p> <p>Die Rücklaufquoten wurden bezogen auf die FAS-Population berechnet. Im SAP war eine deskriptive Analyse des FACT-BMT-Fragebogens geplant. Für das Dossier wurden weitere Analysen durchgeführt. Es wurden mittlere Änderungen des Summenscores von FACT-G, FACT-BMT als auch der einzelnen Subskalen von Studienbeginn bis Woche 48 auf Basis von 10 und 12 Fragen der BMTS berechnet, wobei der Fragebogen ursprünglich anhand von 12 Fragen entwickelt, aber auf Grundlage der 10-Item-BMTS validiert wurde [12].</p> <p>Eine Responderanalyse wurde anhand einer für das Dossier berechneten MID von 5 für die Gesamt-FACT-BMTS, von 4 für den FACT-G und 3 für die BMTS auf Grundlage der Validierungsstudie von McQuellon durchgeführt [12]. Es handelt sich hierbei um ein verteilungsbasiertes Verfahren, bei der die MID anhand des in der Validierungsstudie angegebenen Cronbach's alpha sowie der Standardfehler des Mittelwertes (SEM) berechnet wurde.</p> <p>Es wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Summenscore für den Beobachtungszeitraum angegeben.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Beim FACT-G handelt es sich um ein etabliertes, valides und zuverlässiges generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronisch erkrankten Patienten (z. B. Krebspatienten). Die BMT-Subskala wurde anhand von 12 Fragen entwickelt [12]. Die Berechnung des Gesamtscores des FACT-BMT auf Grundlage der 12-Item-BMTS wird vom pU als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, während die Berechnung anhand von 10 Fragen auf der Empfehlung der FACT-BMT Scoring Guidelines (FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4)) [8] sowie der Validierungsstudie [12] beruht. Empfohlen wird die Berücksichtigung von 10 Fragen in der FACT-BMT-Subskala und für den</p>

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>Gesamtscore, da die beiden weggelassenen Items nicht hoch mit den restlichen 10 Items der Skala korrelieren.</p> <p>In der Validierungsstudie von McQuellon et al. wurde für die Indikation der Knochenmarkstransplantation die interne Konsistenz anhand der FACT-12-Items-BMTS als auch anhand der 10-Items-BMT-Skala untersucht, während weitere psychometrische Eigenschaften wie Änderungssensitivität, Konstruktvalidität auf Grundlage der 10-Items-BMTS untersucht wurden [12].</p> <p>Insgesamt wurden für den Fragebogen FACT-BMT [12] gute Ergebnisse hinsichtlich der psychometrischen Gütekriterien (z. B. interne Konsistenz; Änderungssensitivität) nachgewiesen. Somit kann der Fragebogen grundsätzlich als geeignet eingeschätzt werden.</p> <p>Für die 12-Items-BMT-Skala wurde im Rahmen der Studie von McQuellon jedoch eine geringere interne Konsistenz festgestellt. Zwei Fragen sollen gemäß der Empfehlung der FACT-BMT Scoring Guidelines separat dargestellt werden, da diese keine hohe Korrelation mit dem Gesamtscore aufweisen. Cronbach's alpha war nur moderat und lag für die 12-Item-BMTS zwischen 0,52–0,60 und für die 10-Item-BMTS zwischen 0,54–0,63 [12].</p> <p>Es wurden 37 von 182 Patienten (20 %) nach einer allogenen HSCT eingeschlossen, während die restlichen Patienten eine autologe HSCT erhielten. Unterschiede zwischen den Populationen wurden nicht gefunden, was allerdings auch an der geringeren Anzahl an Patienten nach alloHSCT liegen könnte [12].</p> <p>Subgruppenergebnisse aus der Studie von McQuellon sollen auf vergleichbare Ergebnisse hinweisen [12]; die Vergleichbarkeit des FACT-BMT auf Patienten nach HSCT mit GvHD [10/74 (~13 %) befragte Patienten bei Entlassung und 7/64 (~10 %) 100 Tage nach Transplantation] kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Detaillierte Ergebnisse wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Gemäß dem pU gilt ein Gruppenmittelwertunterschied des FACT-BMT-Gesamtscores von 5 Punkten gemäß Angaben der zitierten Literatur als klinisch relevant [3,4]. Bei den zitierten Quellen handelt es sich nicht um Studien zur Bestimmung der MID.</p> <p>Die Ermittlung der MID wurden gemäß dem pU anhand des berechneten Cronbach's alpha der Validierungsstudie von McQuellon basierend auf dem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) berechnet [12]. Für den FACT-BMT-Gesamtscore wurde ebenfalls eine MID von 5 ermittelt.</p> <p>Die Ergebnisse des pU konnten nicht repliziert werden. Eigene Berechnungen auf Grundlage des SEM und den von McQuellon publizierten Daten [12] ergaben eine MID von 6 für den FACT-BMT-Gesamtscore. Die Berechnung der MID anhand einer halben Standardabweichung als eines der Standardverfahren der verteilungsbasierten MID ergab Werte im Bereich von 8–10. Eine Bestimmung der MID durch anker-basierte Verfahren, die die von den Patienten wahrgenommene Veränderung direkt abbilden, wurde vom pU nicht durchgeführt und in der Literatur nicht beschrieben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen anhand anders berechneter MIDs konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Da der FACT-BMT-Gesamtscore als ausreichend validiert angesehen wird, werden diese Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen. Die vom pU ermittelte MID von 5 wird auf Grund der oben beschriebenen Einschränkungen nicht herangezogen, stattdessen wird Hedge's g zur Bestimmung der klinischen Relevanz angewandt.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-BMT, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung</p>

Lebensqualität	
	des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u> ."

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes Ereignis, das unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Es wurden unter anderem Laborparameter als UE (wie Elektrokardiogramme) erfasst sowie UE an der Infusionsstelle, Vitalzeichen, physische Untersuchung, Symptome und Wohlbefinden aus Patientensicht.</p> <p>Es wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE betrachtet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen.</p> <p>Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• SUE</li> <li>• UE nach Schweregrad</li> <li>• Studienabbruch auf Grund von UE</li> <li>• Therapiebedingte UE</li> <li>• Therapiebedingte SUE</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation wurden folgende UE im Zeitraum zwischen Unterzeichnen der Einwilligungserklärung und Randomisierung erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verursacht durch protokoll-spezifische Behandlungen oder Interventionen</li> <li>• Todesfälle</li> <li>• UE, auf Grund dessen keine Randomisierung vorgenommen wurde.</li> </ul> <p>UE wurden im CRF erfasst.</p> <p>Nach Randomisierung und Beginn der Studientherapie wurden UE bis Woche 16 (Behandlungsende + 2 Wochen Follow-up), inklusive derer, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben und im Follow-up geblieben sind, gesammelt. Danach wurden schwerwiegende UE (SUE), die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sowie SUE, die zum Tod führen, bis Woche 48 gesammelt. Es konnten im Studienbericht UE zu Woche 24 und Woche 48 identifiziert werden. Im Studienbericht zu Woche 24 wird angegeben, dass nach 16 Wochen UE passiv erfasst wurden, wobei unklar bleibt, in welchem Umfang dies für die UE geschah. Es konnten keine weiteren Informationen zu UE zu Woche 24 und Woche 48 identifiziert werden.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p><b>UE nach Schweregrad</b></p> <p>Milde UE waren definiert als die Wahrnehmung von Symptomen, die aber leicht zu tolerieren sind. Moderate UE wurden definiert als UE mit Unwohlsein, die zu Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten führen. Schwere UE waren definiert als UE,</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>die zur Arbeitsunfähigkeit oder Unvermögen, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, führen.</p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein SUE war definiert als ein UE, was unabhängig von der Dosis oder der Verwendung der Studienmedikation aufgetreten ist und eine der folgenden Bedingungen erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• führt zum Tod</li> <li>• ist lebensgefährlich</li> <li>• führt zu einer dauerhaften oder entscheidenden Einschränkung bzw. Behinderung</li> <li>• macht einen Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert einen bestehenden</li> <li>• verursacht eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsdefekt</li> <li>• andere wichtige medizinische Ereignisse.</li> </ul> <p>Folgende Ereignisse wurden vom Sponsor als SUE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krebs</li> <li>• In Verbindung mit einer Überdosierung stehend</li> </ul> <p><b>UE wurden mit einem 3-stufigen Ansatz analysiert:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tier 1 beinhaltete alle Sicherheitsendpunkte, die a priori in einem Gruppenvergleich anhand einer statistischen Signifikanzprüfung inklusive p-Wert und 95%-Konfidenzintervall verglichen wurden. Gemäß dem SAP wurden im Protokoll keine UE für Tier 1 a priori definiert.</li> <li>• Für Tier-2-UE (mindestens 4 Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe mit einem Ereignis) wurden für den Gruppenvergleich Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Als Tier-2-UE galten alle UE, UE durch die Studienmedikation bedingt, durch die Studienmedikation bedingte SUE, Abbruch auf Grund von UE und spezielle UE mit mindestens 4 Personen in mindestens einer Behandlungsgruppe.</li> <li>• Für Tier-3-UE wurden nur Effektschätzer und deskriptive Statistik berechnet. Als Tier-3-UE galten spezielle UE mit einer Häufigkeit &lt; 4 Patienten in beiden Behandlungsgruppen, Änderungen zu Baseline (Laborwerte, ECG, Vitalzeichen).</li> </ul> <p><b>Ereignisse von besonderem Interesse a priori im Studienprotokoll definiert</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Leberenzymwerte (<math>\geq 3</math>fach des erlaubten Höchstwertes von AST, ALT, <math>\geq 2</math>fach des Gesamt-Bilirubins und gleichzeitig <math>&lt; 2</math>fach des Höchstwertes der alkalischen Phosphatase</li> <li>• Überdosierungen: definiert als die Einnahme von mindestens der doppelten Dosis der vorgeschriebenen Menge. Überdosierungen mussten innerhalb von 24 Stunden dem Sponsor gemeldet werden, unabhängig davon, ob ein UE aufgetreten ist.</li> </ul> <p>Im Studienbericht vom pU post-hoc gemäß dem Tier-2-Ansatz identifizierte UE mit Imbalancen (siehe Definition oben):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOC: kardiologische Ereignisse</li> <li>• SOC: Ohr- und Labyrinth-Erkrankungen</li> <li>• SOC: Erkrankungen des Nervensystems</li> <li>• SOC: vaskuläre Erkrankungen</li> <li>• PT: verschwommenes Sehen, Myalgie, Dyspnoe, Hyperkaliämie</li> </ul> <p>Für folgende UE mit Imbalancen wurden im Studienbericht post-hoc Standardised MEDRA Queries (SMQ) erstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiologische Ereignisse</li> <li>• Akutes Nierenversagen</li> <li>• Arzneimittel-assoziierte hepatische Störungen</li> </ul>

<b>Sicherheit</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensitivität</li> <li>• Gastrointestinale nicht-spezifische Entzündungen und dysfunktionale Bedingungen</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenie</li> <li>• A priori UE von besonderem Interesse definiert: erhöhte Leberenzymwerte und Überdosierungen</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist für UE bis Woche 16 nachvollziehbar. Unklar bleibt die Erfassung der UE bis Woche 48 nach Transplantation. So konnten keine Informationen identifiziert werden, ob über die a priori definierten UE hinaus (therapie-assoziierte SUE sowie SUE, die zum Tod führten) weitere UE systematisch und vollständig erfasst wurden. Aus diesem Grund werden die Sicherheitsendpunkte zu Woche 16 für die Nutzenbewertung herangezogen und UE sowie SUE zu Woche 48 ergänzend dargestellt.</p> <p><b>Validität Patientenrelevanz:</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

### 2.5.3 Statistische Methoden

Der statistische Analyseplan (SAP) war Teil des Studienprotokolls der MK-8228-001-Studie und wurde mit diesem veröffentlicht. Am 01. September 2016 (Studiendurchführung: Juni 2014 – November 2016) wurde ein Memorandum veröffentlicht, das folgende relevante Änderungen im SAP adressiert:

- Definition des Beginns einer CMV-Erkrankung
- Klarstellung zur Zählung von Ereignissen, falls bei einem Patienten sowohl eine PET eingeleitet wurde als auch eine CMV-Erkrankung vom CAC bestätigt wird
- Stratifizierter Log-Rank-Test für Überlebens-Zeit-Analysen neu eingefügt
- Subgruppenanalyse ähnlich der primären Analyse anhand der FAS-Population in Gruppen mit mindestens 20 Patienten pro Gruppe anhand der „Non-Completer=Failure“-Methode (NC=F) sowie „Data as observed approach“ (DAO) für das Imputieren von fehlenden Daten
- Geplante Analysen zur Lebensqualität.

In einem Global Protocol Clarification Letter vom 23. Oktober 2015 wurde darauf hingewiesen, dass 10 Patienten mehr als geplant in die Futilityanalyse eingeschlossen wurden, sodass die entsprechende Passage im Text angepasst werden musste (siehe Abschnitt zur Interimsanalyse).

Die im Memorandum genannten Änderungen zur Subgruppenanalyse wurden im Studienbericht dahingehend modifiziert, dass anstelle von 20 Personen mindestens 10 Personen pro Gruppe bzw. 10 Ereignisse bei binären Daten zur Erstellung eines Forest Plots ausreichend waren.

#### Hypothese:

Letemovir ist Placebo überlegen in der Prävention von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen (Anzahl an Patienten mit CMV-Endorganerkrankung oder Initiierung einer PET) basierend auf einer

dokumentierten und detektierten CMV-Virämie und dem klinischen Zustand des Patienten bis Woche 24 nach Transplantation.

### **Analysepopulationen**

#### Full Analysis Set (FAS): Letermovir (n=325) und Placebo (n=170)

Die FAS-Population wird für Effektivitätsanalysen herangezogen. Die FAS besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine nachweisbare CMV-DNA-Virämie (gemessen im Zentrallabor) an Tag 1 (wenn die Prophylaxetherapie mit der Studienmedikation begann) festgestellt wurde.

#### Per Protocol (PP) Set: Letermovir (n=295) und Placebo (n=156)

Es handelt sich um einen Teil der Patienten der FAS-Population, die nicht auf Grund von wichtigen Protokollverletzungen, die die Ergebnisse der primären als auch sekundären Endpunkte beeinflussen könnten, ausgeschlossen wurden.

Als wichtige Protokollverletzungen waren definiert:

- Sich nicht an das Dosierungsschema halten
- Nicht den Ein- und Ausschlussgründen entsprechen
- Verwendung von nicht-erlaubter Begleitmedikation während der Behandlungsphase, die einen Einfluss auf die Effektivitätsanalyse haben könnte.

Die finale Bestimmung von Protokollverletzungen fand vor der Entblindung der Datenbank statt.

Patienten, die in beide Behandlungsgruppen randomisiert wurden, wurden für die Effektivitätsanalysen sowohl der FAS- als auch der PP-Population zugeordnet.

#### All Subjects as Treated (ASaT): Letermovir (n=373) und Placebo (n=192)

Die ASaT-Population sollte für die Sicherheitsanalyse verwendet werden und bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Mindestens ein Laborwert bzw. Vitalzeichen musste nach Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation gemessen sein, um in die ASaT-Population eingeschlossen zu werden.

Patienten wurden für die Sicherheitsanalyse in die Behandlungsgruppe eingeschlossen, deren Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Für die meisten Patienten war dies die Gruppe, in die sie randomisiert wurden. Patienten, die für die gesamte Behandlungsdauer eine falsche Studienmedikation erhalten haben, sollten in die entsprechend passende Behandlungsgruppe aufgenommen werden.

### **Fallzahlplanung für die Wirksamkeitsanalyse**

Die Fallzahlplanung erfolgte anhand von Literaturangaben und der Phase-II-Studie AIC246-01-II-02. Bei Patienten, die Placebo erhielten, betrug die Inzidenz einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion 35 % bei Patienten nach Transplantation. Letermovir senkte dieses Risiko auf die Hälfte (17 %) in der Phase-II-Studie AIC246-01-II-02. 20 % der Patienten brachen die Studie aus anderen Gründen als virologisches Versagen ab. Fehlende Ereignisse wurden als virologisches Versagen imputiert bei der Fallzahlplanung mit einer erwarteten CMV-Infektionsrate von 55 % im Placebo-Arm und 37 % im Letermovir-Arm. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 540 Patienten (180

Patienten im Placebo-Arm, 360 Patienten im Letermovir-Arm). Es wurde davon ausgegangen, dass etwa 15 % der Patienten wegen nachweisbarer CMV-DNA an Tag 1 der Studie aus der Analyse ausgeschlossen werden, so dass die zu untersuchende Population (=FAS) aus etwa 459 Patienten (153 Patienten im Placebo-Arm, 306 Patienten im Letermovir-Arm) bestand. Die statistische Power lag bei der Interimsanalyse bei 90,5 %.

### **Interimsanalysen**

Es war geplant, eine Futility-Interims-Analyse durchzuführen, sobald 40 % der Patienten die Behandlung bis Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation abgeschlossen oder abgebrochen haben. Die nicht verblindete Stoppgrenze basiert auf Hwang-Shih-DeCani-Spending-Funktion mit  $\gamma=3,1$ . Die Interimsanalyse konnte auf Grund von Futility gestoppt werden, wenn der einseitige p-Wert für den Vergleich von Letermovir und Placebo  $> 0,205$  (erste Version des SAP:  $> 0,196$ ) war. Dieser p-Wert entspricht ungefähr einer Differenz von 6,2 % (erste Version des SAP: 6,6 %) bei der beobachteten Inzidenz einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion. Gemäß der Null-Hypothese (= kein Unterschied in der Behandlung) wäre die Wahrscheinlichkeit, die Studie korrekterweise zu stoppen, bei 80 %. Unter der Alternativhypothese (= fälschlicherweise Stopp der Studie) wäre die Wahrscheinlichkeit bei ca. 6 % (erste Version des SAP: 7 %).

Es waren neben einer Futility-Analyse Sicherheitsreviews geplant. Der erste Review sollte stattfinden, sobald ca. 10 % der randomisierten Patienten die Behandlungsphase beendet haben (Woche 14 nach Transplantation) bzw. bis zu diesem Zeitpunkt abgebrochen haben. Das DMC sollte die Sicherheitsdaten alle 6 Monate während der Studie bzw. mit längeren Abständen untersuchen, falls die Rekrutierung länger dauern sollte.

Die Interimsanalysen sollten durch einen unabhängigen Statistiker durchgeführt und die Ergebnisse mit den Teilnehmern des DMC geteilt werden. Diese Ergebnisse blieben den beteiligten Prüfern bis zum Ende der Studie nicht bekannt. Das DMC gab dem Executive Oversight Committee (EOC) des Sponsors Empfehlungen zur Studie. Das EOC führte unabhängig und getrennt vom Studienteam das medizinische Monitoring und die Supervision der Studiendurchführung durch. Das EOC hatte während der Studie keinen Zugriff auf unverblindete Daten oder Berichte, außer das DMC erachtete es als gerechtfertigt, die Verblindung aufzuheben.

Ein externer, nicht verblindeter Statistiker führte für das DMC die Analysen durch. Er war nicht in die Diskussionen über mögliche Änderungen im Protokoll, statistischer Methoden, der Identifizierung von Protokollverletzungen oder Datenvalidierungsberichten der Interimsanalysen involviert.

### **Umgang mit fehlenden Daten**

Zum Umgang mit fehlenden Daten wurden zwei Imputationstechniken genannt.

- NC=F: Non Completer equal failure. Nicht-Ansprechen bezieht sich auf Patienten, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben.
- DAO: Data as observed. Patienten mit fehlenden Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Der NC=F-Ansatz wurde primär angewandt, während der DAO-Ansatz bei den Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurde.

## **Multiples Testen**

Es war nicht geplant, den alpha-Fehler anzupassen, da es bei der Futility-Analyse und den periodischen Sicherheitsreviews nicht zur Inflation des alpha-Fehlers kommen würde. Beim primären Endpunkt wurde für den einseitigen p-Wert  $\leq 0,0249$  festgelegt, um eine statistische Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo nachzuweisen.

## **Analysemethoden**

### Primärer Endpunkt: klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Visite Woche 24 nach Transplantation

Für den primären Endpunkt wurde eine stratum-adjustierte Mantel-Haenszel-Methode (mit kontinuierlicher Korrektur) angewandt, um die Häufigkeit von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen bis Woche 24 (~6 Monate) zwischen beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Es wurde nach CMV-Risikogruppen (hoch vs. niedrig) stratifiziert. Letermovir galt gegenüber Placebo bei einem einseitigen p-Wert  $< 0,0249$  als überlegen. Da eine hohe Anzahl an Studienzentren teilgenommen hat, wurde der Faktor nicht als Stratifizierungsfaktor in die Analyse aufgenommen.

Die primäre Analyse wurde anhand der FAS-Population mit dem Non-Completer=Failure-Ansatz für Imputationen durchgeführt. Als Failure oder Versagen waren Patienten definiert, bei denen entweder eine PET eingeleitet wurde, bei denen eine CMV-Organerkrankung festgestellt wurde, Studienabbrecher oder Patienten, bei denen die Messung bis Woche 24 fehlte.

Gemäß dem Dossier wurden unter Versagen auch Studienabbrecher sowie all diejenigen Patienten definiert, für die keine Werte vorlagen. Es werden zusätzlich Daten der Patienten präsentiert, für die tatsächlich das Ereignis „klinisch bedeutsame CMV-Infektion“ dokumentiert wurde (ohne Studienabbrecher und Patienten mit fehlenden Werten).

### Sekundäre Endpunkte:

Folgende Sekundärendpunkte wurden analog zur Analyse des primären Endpunkts ausgewertet:

- Anzahl Patienten mit klinisch bedeutsamer CMV-Infektion bis Woche 14 (~100 Tage) nach Transplantation
- Anzahl Patienten mit CMV-Erkrankung bis Woche 14 und 24 nach Transplantation
- Anzahl Patienten mit PET-Initiierung bei einer dokumentierten CMV-Virämie bis Woche 14 und 24 nach Transplantation

### Ereignis-Zeit-Analysen

Ereignis-Zeit-Analysen wurden für folgende Endpunkte a priori durchgeführt:

- Zeit bis zu klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen zur Woche 24 nach Transplantation
- Zeit bis zur Initiierung einer PET auf Grund einer dokumentierten Virämie bis Woche 24 nach Transplantation

Für die statistische Analyse beider Endpunkte wurde eine Kaplan-Meier-Kurve stratifiziert nach Behandlungsgruppe sowie der stratifizierte Log-Rank-Test (stratifiziert nach CMV-Risikogruppe) zur Berechnung des p-Werts für den Gruppenvergleich angewandt. Eine Stratifizierung nach Studienzentren wurde nicht durchgeführt.

Falls eine Anti-CMV-PET initiiert wurde im Falle einer dokumentierten CMV-Virämie (auch bei Fällen, bei denen eine CMV-Endorganerkrankung durch das CAC nicht bestätigt wurde), wurde



das Anfangsdatum der Anti-CMV-Therapie verwendet. Falls beide Kriterien zutrafen, wurde das früheste Datum der beiden Ereignisse verwendet.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion“ bis Woche 24 (~6 Monate) nach Transplantation wurden die Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Diagnose einer CMV-Endorganerkrankung oder einer PET-Initiierung gezählt. Falls vom CAC eine CMV-Endorganerkrankung bestätigt wurde, wurde das früheste Datum der Diagnose (unter anderem radiologische Tests, Virenkultur, Histopathologie, immunhistochemische Analyse, In-situ-Hybridisierung und CMV-DNA-PCR) verwendet.

Sofern Einleiten einer PET als auch CMV-Organerkrankung zutrafen, wurden die Ereignisse gemäß den Studienunterlagen folgenderweise gezählt:

- Falls eine PET mindestens 2 Wochen vor dem Ereignis CMV-Erkrankung initiiert wurde, so wurden beide als Ereignisse gezählt. Für Ereignis-Zeit-Analysen wurde die Zeit zwischen Transplantation und Beginn der PET gezählt. Für individuelle Ereignisse wurde die Zeit relativ zwischen Beginn der Transplantation und Beginn des Ereignisses betrachtet.
- Falls eine PET initiiert wurde innerhalb von 2 Wochen vor einer Bestätigung einer CMV-Organerkrankung bzw. falls eine PET initiiert wurde, nachdem eine CMV-Organerkrankung diagnostiziert wurde, dann wurde die Initiierung einer PET nicht als Ereignis gezählt. Für die Ereignis-Zeit-Analysen wurde die Zeit zwischen Transplantation und Beginn der bestätigten CMV-Organerkrankung erfasst.

#### Im Dossier post-hoc definierte Ereignis-Zeit-Analysen

Ereignis-Zeit-Analysen waren geplant für folgende Endpunkte:

- Auftreten einer CMV-Organerkrankung bis Woche 48 anhand der FAS-Population
- Kombiniertes Endpunkt bis Woche 24 anhand der ASaT-Population.

Gemäß dem Dossier wurden Patienten, die im Verlauf der Studie keine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickelten, 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.

#### Explorative Endpunkte

Deskriptive Statistik (inklusive Berechnung von 95%-Konfidenzintervallen) wurde für jede Behandlungsgruppe für folgende explorative Endpunkte berechnet:

- Häufigkeit von CMV-Erkrankung bis Woche 48 nach Transplantation
- Gesamtmortalität bis Woche 14, Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation
- Häufigkeit von opportunistischen Infektionen bis Woche 14, Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation
- Häufigkeit von allen erneuten Hospitalisationen (nach der initialen Krankenhausentlassung) sowie erneuten Hospitalisationen auf Grund von CMV-Infektionen bzw. -Erkrankungen bis Woche 14, Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation
- Häufigkeit von dokumentierter CMV-Virämie (gemessen im Zentrallabor) bis Woche 14, Woche 24 nach Transplantation
- Häufigkeit von Engraftment bis Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation.

Für den Endpunkt CMV-Organerkrankungen zu Woche 48 wurde post-hoc eine Analyse analog zur primären Analyse anhand der FAS-Population mit NC=F-Ansatz durchgeführt.

#### FACT-BMT und EQ-5D

Sowohl für den FACT-BMT als auch den EQ-5D-Fragebogen Version 3L waren im SAP a priori deskriptive Analysen geplant, da gemäß dem pU die Studie nicht ausreichend gepowert war, um einen statistisch signifikanten Unterschied im Score zwischen den Gruppen zu untersuchen. Imputationen sollten nicht durchgeführt werden.

Post-hoc im Dossier angegeben, wurden für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz (MWD) und 95%-KI 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. Es wurden Änderungen des Summenscores von FACT-BMT, FACT-G, 10-Item umfassender BMTS als auch der einzelnen Domänen der genannten Fragebögen von Studienbeginn bis Woche 14, Woche 24 und Woche 48 berechnet. Für die Summenscores wurde eine Responderanalyse durchgeführt. Zusätzlich wurden Analysen des FACT-BMT und der BMTS auf Basis der 12-Item-BMTS durchgeführt. Fehlende Werte wurden, wie auch bereits a priori im SAP festgelegt, nicht ersetzt.

Im Studienbericht wird für die Berechnung der Rücklaufquote folgende Formel zur Ermittlung einer Vollständigkeitsrate angegeben: Anzahl an Patienten mit gültigem PRO-Score/Anzahl der randomisierten Patienten. Als Patienten mit gültigem PRO-Wert waren Patienten definiert, die beim EQ-5D alle Fragen bzw. beim FACT-BMT mindestens 50 % der Fragen beantwortet haben.

Es wurde zusätzlich eine Compliance-Rate berechnet: Anzahl an Patienten mit gültigem PRO-Score/Anzahl an Patienten mit erwartbarem vollständigen Rücklauf. Der Unterschied zur Vollständigkeitsrate beruhte darauf, dass Patienten, die vor der Visite aus der Studie ausgeschieden waren, aus der Berechnung ausgeschlossen wurden. Weitere Angaben konnten nicht identifiziert werden.

#### Sicherheitsendpunkte

A priori wurden für Tier-2-UE die Behandlungsdifferenz sowie 95%-KI berechnet. Der pU schreibt im Studienbericht, dass die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle zur Untersuchung möglicher Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen betrachtet wurden sowie um ergänzende Analysen der Imbalancen zu identifizieren. Falls das Konfidenzintervall die Null nicht ausschließt, wurde von einer höheren oder niedrigeren Inzidenz des UE im Vergleich zu Placebo ausgegangen. Eine numerisch höhere oder niedrigere Inzidenz gegenüber Placebo lag vor, falls das 95%-Konfidenzintervall die 0 umschloss oder auf Grund geringer Ereignisrate keine 95%-KI berechnet wurden.

Die Data-As-Observed-(DAO)-Methode wurde bei fehlenden Daten angewandt.

Für das Dossier wurden post-hoc zur Berechnung des Hazard Ratios das Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und für den zweiseitigen p-Wert der Wald-Test angegeben. Eine Stratifizierung nach Zentren wurde nicht durchgeführt.

Für UE zuungunsten von Letemovir wurde diese Analysemethode durchgeführt, da es durch die ungleiche Beobachtungsdauer zwischen Letemovir (gemäß Dossier: 98 Tage) und Placebo (gemäß Dossier: 69 Tage) zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Letemovir führen kann.

## Sensitivitätsanalysen

### A priori festgelegte Analysen

A priori wurden folgende Sensitivitätsanalysen geplant:

- Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach Transplantation (primärer EP):
  - mit Patienten, bei denen eine detektierbare virale DNA seit Tag 1 festgestellt wurde
- Klinisch bedeutsame CMV-Infektion, CMV-Organerkrankung, Einleiten einer PET bei einer dokumentierten CMV-Virämie:
  - Analyse mit der stratifizierten Mantel-Haenszel-Methode mit Hoch- und Niedrig-Risikogruppe anhand der FAS-Population und des DAO-Ansatzes zu Woche 14 und 24 nach Transplantation
  - Analyse mit der stratifizierten Mantel-Haenszel-Methode mit Hoch- und Niedrig-Risikogruppe anhand des NC=F-Ansatzes zu Woche 14 und 24 nach Transplantation
- Häufigkeit einer PET-Initiierung bei dokumentierter CMV-Virämie
  - sofern Fälle von nicht durch das Zentrallabor bestätigter CMV-Virämie vorhanden waren, Durchführung einer Analyse mit den Ergebnissen des lokalen Labors (Probe innerhalb von  $\pm 7$  Tage gesammelt) zu Woche 14 und 24 nach Transplantation
- Häufigkeit einer PET-Initiierung bei dokumentierter CMV-Virämie:
  - Analyse geplant anhand der im Protokoll spezifizierten Bestimmungsgrenzen für CMV-Virämie zu Woche 14 und Woche 24 nach Transplantation.

### **Weitere post-hoc durchgeführte Analysen im Dossier**

#### Post-Studie zur Erfassung des Überlebensstatus von frühzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten

Die Post-Studie umfasst zusätzliche Daten zu Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Angaben zur Anzahl bzw. Vollständigkeit der erhobenen Daten konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, dafür aber im statistischen Review der FDA (Details siehe Abschnitt 3.2.) [19].

#### Ereignis-Zeit-Analysen

- Gesamtmortalität: Zeit bis zum Ereignis Tod
  - auch für die Post-Studie mit Mortalitätsdaten zu Studienabbrechern
- Klinisch bedeutsame CMV-Infektion: Zeit bis zum Ereignis bis Woche 24 anhand der ASaT-Population
- CMV-Organerkrankungen: Zeit bis zum Ereignis bis Woche 48 anhand der FAS-Population
- UE zuungunsten von Letermovir (Details siehe Abschnitt zur Sicherheit)

#### Berechnung von Effektschätzern (Relatives Risiko, Peto-Odds Ratios)

Im Dossier sind neben den a priori geplanten oben beschriebenen Analysen noch zusätzliche Berechnungen des relativen Risikos (RR) als Effektschätzer angegeben. Bei hohen bzw. niedrigen Ereigniszahlen von  $\geq 99\%$  und  $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle wurde die Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des RR angegeben. Sofern keine Stratifizierung vorlag, wurden die p-Werte für RR bzw.

Peto-OR mit einem exakten Test (CSZ-Methode nach Martin) berechnet. Der p-Wert wurde anhand des Wald-Tests berechnet, falls Stratifizierungsvariablen berücksichtigt wurden.

#### Berechnung von Mittelwertdifferenzen für kontinuierliche Variablen

Für Details zur Analysemethode siehe Abschnitt zu FACT-BMT und EQ-5D-VAS.

### **Subgruppenanalyse**

Im SAP war die Mindestzahl auf 20 Personen in jeder Behandlungsgruppe, um eine Subgruppenanalyse durchzuführen, festgelegt. A priori waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt (klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24) geplant. Im Studienbericht wurden zusätzliche Subgruppenanalysen für klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 als auch für Sicherheitsendpunkte zu Woche 24 durchgeführt. Es wurden Analysen anhand der FAS-Population mit dem NC=F- als auch mit dem DAO-Ansatz durchgeführt.

Die Analysen wurden durchgeführt bei Subgruppen mit mehr als 20 Personen in der Letermovir-Gruppe und mit mehr als 10 Personen in der Placebo-Gruppe. Forest Plots sollten erstellt werden. Es wurden die Behandlungsdifferenz und 95%-Konfidenzintervalle, anhand der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode mit der Behandlungsdifferenz gewichtet anhand des harmonischen Mittelwerts für die Fallzahl des Behandlungsarms für das Stratum (hoch vs. niedrige CMV-Risikogruppe) für jede Subgruppe berechnet. Für die Sicherheitsendpunkte für UE bezogen auf PT und SOC konnten nur deskriptive Subgruppenanalysen anhand von Anzahl und Häufigkeit der auftretenden UE identifiziert werden. Da keine Effektschätzer (+ 95%-KI) berechnet wurden, wird auf eine Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet.

Im Dossier wurden, anders als im Studienbericht, zu Woche 48 für die vom pU als patientenrelevant erachteten Endpunkte, ein p-Wert für Interaktion sowie der I<sup>2</sup>-Test für Heterogenität berechnet. Gemäß dem Dossier waren Subgruppenanalysen anhand von Forest Plots geplant, falls eine Subgruppe mehr als 10 Personen umfasste bzw. mehr als 10 Ereignisse bei binären Daten aufgetreten sind. Wenn dies nicht zutraf, wurden die Daten nur deskriptiv ausgewertet. Für jede Subgruppe wurde anhand des Wald-Tests der zweiseitige p-Wert berechnet sowie relative Risiken bzw., bei Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle, Peto-Odds Ratios berechnet.

## **2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

In die pivotale Phase-III-Studie, MK-8228-001, wurden insgesamt 570 Patienten (Letermovir-Arm: 376 Patienten; Placebo-Arm: 194 Patienten) eingeschlossen. Der Patientenfluss ist in Tabelle 10 beschrieben.

#### **Abweichen vom ITT-Prinzip**

Im SAP wurde a priori die FAS-Population für die primäre Analyse der Endpunkte festgelegt. Diese weicht von der ITT-Population ab, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben und ein negatives CMV-PCR-Ergebnis zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation aufwiesen (Letermovir-Arm: 86,4 % und Placebo-Arm:

87,6 % der ITT-Population). Der pU begründet das Abweichen vom ITT-Prinzip damit, dass das Ziel der Studie die Wirksamkeit der Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung durch Letermovir war. Dieser Begründung wird in der Nutzenbewertung gefolgt und die Studiencharakteristika sowie Ergebnisse der Analysen anhand der FAS-Population (außer für den Endpunkt Sicherheit) dargestellt.

Die ASaT-Population sollte zur Analyse der Sicherheitsendpunkte angewandt werden. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Im SAP war vermerkt, dass für die Analyse Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet werden sollten, deren Therapie sie tatsächlich erhalten haben. Insgesamt haben 3 Patienten (2 im Letermovir-Arm und 1 im Placebo-Arm) nicht die Studienmedikation erhalten, in deren Behandlungsarm sie randomisiert wurden. Die Gesamtdauer der Einnahme der falschen Studienmedikation lag bei jeweils einem Tag im Interventionsarm (Erhalt einer Placebo-Dosis) sowie 5 aufeinanderfolgenden Tagen im Kontrollarm (Erhalt einer Letermovir-haltigen Infusion). Auf Grund der geringen Expositionsdauer mit der falschen Studienmedikation blieben die Patienten in der randomisierten Behandlungsgruppe. Die ASaT-Population entspricht eher der ITT-Population.

In der Nutzenbewertung werden die Studiencharakteristika und Ergebnisse der Analysen zu den Endpunkten anhand der FAS-Population dargestellt. Sofern Ergebnisse zu den Endpunkten anhand der ASaT-Population vorlagen, wurden diese neben der FAS-Population dargestellt, sofern Unterschiede identifiziert werden konnten. Die Verteilung der Patienten zwischen den Behandlungsarmen war vergleichbar (Tabelle 10).

Bis Woche 24 nach Transplantation war der Anteil der Studienabbrecher in der Placebo-Gruppe höher als in der Letermovir-Gruppe (Letermovir-Arm: 20,7 % vs. Placebo-Arm: 28,9 %). Der häufigste Grund für den Studienabbruch war in beiden Gruppen Tod (Letermovir-Arm: 9,8 % vs. Placebo-Arm: 14,4 %). Zum Ende der Studie zwischen Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation war die Verteilung der verstorbenen Patienten zwischen den beiden Gruppen ähnlich (Letermovir-Arm: 9,0 % vs. Placebo-Arm: 8,2 %). Insgesamt war der Anteil an Patienten, die die Studie abgebrochen haben, zwischen Woche 24 und Woche 48 nach Transplantation in der Letermovir-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (Letermovir-Arm: 13,6 % vs. Placebo-Arm: 8,8 %).

Der Beginn der Studienmedikation und die Expositionszeiten sind anhand der ASaT-Population dargestellt. Es konnten keine Daten zur Gesamtdauer der Exposition anhand der FAS-Population identifiziert werden. Die Zeit zwischen Tag der Transplantation und Randomisierung war in der ASaT- und FAS-Population vergleichbar (FAS-Population: Letermovir-Arm MW (SD) 10,6 (8,3) vs. Placebo-Arm: 11,2 (8,5)).

Die Anzahl an Patienten mit Protokollverletzungen war in beiden Gruppen gering (Letermovir-Arm: 1,6 % vs. Placebo-Arm: 2,1 %). Die häufigste Protokollverletzung im Letermovir-Arm war die Einnahme nicht-erlaubter Prüfmedikation (Letermovir-Arm: 0,5 % vs. Placebo-Arm: 0 %) und im Placebo-Arm Fehler bei der Erhebung von Sicherheitsdaten (Letermovir-Arm: 0,3 % vs. Placebo-Arm: 1,0 %).

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zur Studie MK-8228-001

<b>MK-8228-001<sup>5)</sup></b>	<b>Letermovir n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle randomisierten Patienten, n (%)</b>	<b>376</b>	<b>194</b>
Gesamtdauer der Exposition mit der Studienmedikation (Tage) <sup>2)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	69,4 (k.A.) 82 (1; 113)	55,2 (k.A.) 56 (4; 115)
Zeit zwischen Tag der Transplantation bis zur Randomisierung (Wochen) <sup>1)</sup> MW (SD) Median (min; max) < 2 Wochen ≥ 2 Wochen	11,5 (8,5) 9 (0; 28) 237 (63,5) 136 (36,5)	11,4 (8,6) 9 (0; 28) 121 (63,0) 71 (37,0)
Compliance mit der Behandlung (%) <sup>1)</sup> MW (SD) Median (min; max)	98,2 (5,7) 100 (57,0; 100)	98,3 (5,5) 100 (66,7; 100)
I.v.-Applikation der Studienmedikation, n (%) <sup>1)</sup>	99 (26,3)	48 (25,0)
<b>Abschluss der Visite 24 Wochen nach Transplantation, n (%)<sup>1)4)</sup></b>	<b>295 (78,5)</b>	<b>136 (70,1)</b>
Abbruch innerhalb von 24 Wochen nach Transplantation, n (%) <sup>1)</sup> UE Tod Lost to Follow-up Non-Compliance mit der Studienmedikation Entscheidung des Prüfarztes Entscheidung des Patienten	78 (20,7) 6 (1,6) 37 (9,8) 2 (0,5) 1 (0,3) 9 (2,4) 23 (6,1)	56 (28,9) 3 (1,5) 28 (14,4) 4 (2,1) 0 (0,0) 5 (2,6) 16 (8,2)
<b>Abschluss nach 48 Wochen nach Transplantation, n (%)<sup>1)4)</sup></b>	<b>244 (64,9)</b>	<b>119 (61,3)</b>
Abbruch zwischen 24 und 48 Wochen nach Transplantation, n (%) <sup>1)</sup> Tod Lost to Follow-up Entscheidung des Prüfarztes Entscheidung des Patienten	51 (13,6) 34 (9,0) 6 (1,6) 6 (1,6) 5 (1,3)	17 (8,8) 16 (8,2) 0 (0,0) 0 (0,0) 1 (0,5)
<b>ASaT-Population, n (%)</b>	<b>373 (99,2)</b>	<b>192 (99,0)</b>
Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhielten, n (%)	3 (0,8)	2 (1,0)
<b>FAS-Population, n (%)</b>	<b>325 (86,4)</b>	<b>170 (87,6)</b>
Ausschluss aus der FAS-Population, n (%) Nicht in der ASaT-Population Nachweisbare CMV-Virämie an Tag 1	51 (13,6) 3 (0,8) 48 (12,8)	24 (12,4) 2 (1,0) 22 (11,3)
<b>PP-Population, n (%)</b>	<b>295 (78,5)</b>	<b>156 (80,4)</b>
Ausschluss von Patienten aus der PP-Population, n (%) <sup>2)</sup> Nicht in der FAS-Population Weniger als < 75 % compliant mit der Studientherapie Durchgehende Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation für > 7 Tage Verabreichung der falschen Studienmedikation Kein dokumentiertes CMV-seropositives Ergebnis des Empfängers	81 (21,5) 51 (13,6) 8 (2,1) 8 (2,1) 2 (0,5) 1 (0,3)	38 (19,6) 24 (12,4) 4 (2,1) 2 (1,0) 1 (0,5) 0

<b>MK-8228-001<sup>5)</sup></b>	<b>Letermovir n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
Nachweisbare CMV-Virämie vor Randomisierung	2 (0,5)	1 (0,5)
Einnahme nicht erlaubter Medikation <sup>3)</sup>	14 (3,7)	7 (3,6)

<sup>1)</sup> Ergebnisse anhand der ASaT-Population dargestellt (Letermovir-Arm: N=373; Placebo-Arm: N=192)

<sup>2)</sup> Jeder Ausschlussgrund aus der PP-Population wurde für jeden Patienten einzeln untersucht. Da ein Patient mehrere Ausschlussgründe haben konnte, wurde die Anzahl der Patienten pro Ausschlussgrund gezählt. Deshalb entspricht die Anzahl der Ausschlussgründe nicht der Anzahl an ausgeschlossenen Patienten aus der PP-Population.

<sup>3)</sup> Ausschluss auf Grund Einnahme von Medikation mit antiviraler Wirkung

<sup>4)</sup> Datenschnitt: 28. Januar 2017 (Studienbericht zu Woche 48)

<sup>5)</sup> Datenschnitt 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

Abkürzungen: ASaT: All Subjects as Treated; CMV: Zytomegalievirus; FAS: Full Analysis Set; PP: Per Protocol; SD: Standardabweichung

### Studiencharakteristika der Studie MK-8228-001

Die Studiencharakteristika der Studienpopulation in der MK-8228-001-Studie anhand der FAS-Population sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Studiencharakteristika waren überwiegend gleich verteilt zwischen den Armen. Einige geringe Imbalancen traten auf. Der Anteil an Frauen (Letermovir-Arm: 45,8 % vs. Placebo-Arm: 38,8 %), an Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe (Letermovir-Arm: 17,5 % vs. Placebo-Arm: 13,5 %), mit geringem Risikostratum (68,6 % vs. 73,5 %), ohne Engraftment zu Baseline (67,4 % vs. 61,2 %), mit nichtverwandtem Spender mit Übereinstimmung (14,2 % vs. 9,2 %) war höher im Letermovir-Arm als im Placebo-Arm, dafür war der Anteil an Patienten geringer bei verwandtem Spender mit Nicht-Übereinstimmung (37,5 % vs. 42,4 %) sowie bei Patienten mit peripherem Blut als Stammzellquelle (74,2 % vs. 68,8 %).

Es konnten keine Unterschiede zwischen der ASaT- und FAS-Population identifiziert werden.

*Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie MK-8228-001 anhand der FAS-Population*

<b>Studie MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325</b>	<b>Placebo N=170</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	176 (54,2)	104 (61,2)
Weiblich	149 (45,8)	66 (38,8)
<b>Alter in Jahren</b>		
MW (SD)	51,4 (13,1)	51,9 (13,8)
Median (min; max)	54,0 (18,0; 75,0)	55,0 (19,0; 76,0)
<b>BMI, n (%)</b>		
MW (SD)	26,5 (5,2)	25,8 (5,0)
Median (min; max)	25,6 (17,0; 49,0)	25,3 (16,8; 44,7)
<b>Hautfarbe n (%)<sup>5)</sup></b>		
Weiß	268 (82,5)	147 (86,5)
Asiatisch	35 (10,8)	11 (6,5)
Multiethnisch	16 (4,9)	8 (4,7)
Eingeboren-hawaiianisch	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Spanisch oder lateinamerikanisch	24 (7,4)	10 (5,9)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	288 (88,6)	154 (90,6)
Keine Angaben	13 (4,0)	6 (3,5)

<b>Studie MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325</b>	<b>Placebo N=170</b>
<i>Region, n (%)</i>		
Deutschland	21 (6,5)	10 (5,9)
Rest der Welt	304 (93,5)	160 (94,1)
<i>Region, n (%)</i>		
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)
<i>Risikostratum, n (%)<sup>2)</sup></i>		
Hoch	102 (31,4)	45 (26,5)
Niedrig	223 (68,6)	125 (73,5)
<i>Patienten zu Beginn der Studie mit Engraftment<sup>3)</sup>, n (%)</i>		
Ja	103 (31,7)	64 (37,6)
Nein	219 (67,4)	104 (61,2)
k.A.	3 (0,9)	2 (1,2)
<i>Immunsuppressiva, n (%)<sup>4)5)</sup></i>		
Cyclosporin A	162 (49,8)	90 (52,9)
Tacrolimus	145 (44,6)	69 (40,6)
Andere	18 (5,5)	9 (5,3)
k.A.	0 (0,0)	2 (1,2)
<i>Hauptgrund für Transplantation, n (%)</i>		
Akute lymphatische Leukämie	26 (8,0)	14 (8,2)
Akute myeloische Leukämie	127 (39,1)	60 (35,3)
Aplastische Anämie	7 (2,2)	10 (5,9)
Chronische lymphatische Leukämie	10 (3,1)	4 (2,4)
Chronische myeloische Leukämie	17 (5,2)	6 (3,5)
Lymphoma	37 (11,4)	24 (14,1)
Myelodysplastisches Syndrom	57 (17,5)	22 (12,9)
Myelofibrosis	9 (2,8)	6 (3,5)
Plasmazellmyelom	11 (3,4)	9 (5,3)
Andere	24 (7,4)	15 (8,8)
<i>Donor-CMV-Serostatus, n (%)</i>		
Positiv	199 (61,2)	98 (57,6)
Negativ	123 (37,8)	72 (42,4)
Unbekannt	3 (0,9)	0
<i>Donor-Typ, n (%)</i>		
Verwandte Spender mit Übereinstimmung	108 (33,2)	58 (34,1)
Nichtverwandte Spender mit Übereinstimmung	52 (16,0)	18 (10,6)
Verwandte Spender mit Nicht-Übereinstimmung	122 (37,5)	70 (41,2)
Nichtverwandte Spender mit Nicht-Übereinstimmung	43 (13,2)	24 (14,1)
<i>Quelle der Stammzelltransplantation, n (%)</i>		
Peripheres Blut	241 (74,2)	117 (68,8)
Knochenmark	72 (22,2)	43 (25,3)
Nabelschnurblut	12 (3,7)	10 (5,9)



<b>Studie MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325</b>	<b>Placebo N=170</b>
<i>Konditionierungsregime, n (%)</i>		
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)
<i>Akute GvHD (≥ Grad 2) zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	1 (0,3)	1 (0,6)
Nein	324 (99,7)	169 (99,4)

<sup>1)</sup> Datenschnitt vom 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Als Hochrisikopatienten waren Patienten definiert, die mindestens eines der folgenden Kriterien zum Zeitpunkt der Transplantation aufwiesen: Humanes Leukozyten Antigen (HLA) verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden 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 oder -DRB1, haploider Spender, Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle, Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats (inklusive Ex-vivo-Einsatz von Alemtuzumab), GvHD Grad ≥ 2, welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison ≥ 1 mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids)

<sup>3)</sup> 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 Dosisregimes zu keinem Zeitpunkt nach der Transplantation unter 500/mm<sup>3</sup>.

<sup>4)</sup> 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 (Sirolimus, Everolimus, systemische Steroide, Leflunomide, Mycophenolat) außer CsA oder Tacrolimus.

<sup>5)</sup> Datenschnitt 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

In Tabelle 12 ist die Verteilung der Hoch-Risiko-Patienten anhand der ASaT-Population zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Hochrisikopatienten dargestellt. Es konnten keine Angaben zur FAS-Population identifiziert werden.

Es wurden in den Letermovir-Arm mehr Patienten eingeschlossen mit folgenden Risikofaktoren: Humanes Leukozyten Antigen (HLA) verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR (Letermovir vs. Placebo: 17,4 % vs. 11,1 %) sowie haploidentischer Spender (49,9 % vs. 38,9 %).

Im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten mit Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle höher als im Letermovir-Arm (Letermovir vs. Placebo: 9,9 % vs. 20,4 %).

*Tabelle 12: Risikostratifizierung der Patienten anhand der ASaT-Population in der MK-8228-001-Studie*

<b>MK-8228-001<sup>4)</sup></b>	<b>Letermovir<sup>1)</sup> N=373 n (%)</b>	<b>Placebo<sup>1)</sup> N=192 n (%)</b>
<b>Hoch-Risiko-Patienten<sup>2)3)</sup></b>	<b>121 (32,4)</b>	<b>54 (28,1)</b>
Humanes Leukozyten Antigen (HLA) verwandte (Geschwister-) Spender mit mindestens einer Diskrepanz an einem der folgenden drei HLA-Genorte: HLA-A, -B oder -DR	21 (17,4)	6 (11,1)
Haploidentischer Spender	60 (49,9)	21 (38,9)
Nichtverwandter Spender mit wenigstens einer Diskrepanz an einem der folgenden vier HLA-Genorte: HLA-A, -B, -C oder -DRB1	51 (42,1)	23 (42,6)
Verwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle	12 (9,9)	11 (20,4)

<b>MK-8228-001<sup>4)</sup></b>	<b>Letermovir<sup>1)</sup></b> <b>N=373</b> n (%)	<b>Placebo<sup>1)</sup></b> <b>N=192</b> n (%)
Einsatz eines T-Zell-armen Transplantats (inklusive Ex-vivo-Einsatz von Alemtuzumab)	9 (7,4)	5 (9,3)
GvHD Grad $\geq 2$ , welche die Gabe systemischer Kortikosteroide erfordert (Einsatz von Prednison $\geq 1$ mg/kg/Tag oder einer äquivalenten Dosis eines anderen Kortikosteroids)	3 (2,5)	1 (1,9)

<sup>1)</sup> Angaben anhand der ASaT-Population, da keine Angaben zur FAS-Population identifiziert werden konnten.

<sup>2)</sup> N (%) wird auf Grundlage der Hochrisikopopulation berechnet.

<sup>3)</sup> Patienten können mehr als nur einen Hochrisikofaktor haben

<sup>4)</sup> Datenschnitt: 28. Januar 2017 (Studienbericht zu Woche 48)

Abkürzungen: GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HLA: Humanes Leukozyten Antigen

### Antimikrobielle Begleitmedikation

In Tabelle 13 ist die antimikrobielle Begleitmedikation dargestellt. Zwischen den Gruppen war der Einsatz der Begleitmedikation überwiegend gleich verteilt. Vancomycin wurde in der Placebo-Gruppe häufiger angewandt als in der Letermovir-Gruppe (Letermovir-Arm: 30,3 % vs. Placebo-Arm: 35,9 %). Valganciclovir sowie Ganciclovir wurden ebenfalls häufiger im Placebo-Arm eingesetzt (Valganciclovir: 20,4 % vs. 32,8 % und Ganciclovir: 10,5 % vs. 22,9 %). Für die gesamte Studiendauer von 48 Wochen konnten Angaben zur ASaT-, aber nicht zur FAS-Population identifiziert werden.

*Tabelle 13: Antimikrobielle Begleitmedikation (> 20 %) in der MK-8228-001-Studie bis Woche 48 (AsaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir</b> <b>N=373<sup>1)</sup></b> n (%)	<b>Placebo</b> <b>N=192<sup>1)</sup></b> n (%)
<b>Systemische antibakterielle Therapie</b>	<b>366 (98,1)</b>	<b>191 (99,5)</b>
Amoxicillin Clavulansäure	59 (15,8)	26 (13,5)
Ciprofloxazin	106 (28,4)	54 (28,1)
Levofloxacin	172 (46,1)	84 (43,8)
Meropenem	144 (38,6)	67 (34,9)
Metronidazol	91 (24,4)	48 (25,0)
Piperacillin Tazobactam	134 (35,9)	63 (32,8)
Trimethoprim und Sulfamethoxazol	256 (68,6)	131 (68,2)
Vancomycin	113 (30,3)	69 (35,9)
<b>Systemische antimykotische Therapie</b>	<b>329 (88,2)</b>	<b>172 (89,6)</b>
Fluconazol	185 (49,6)	93 (48,4)
Posaconazol	101 (27,1)	54 (28,1)
Voriconazol	120 (32,3)	63 (32,8)
<b>Systemische antivirale Therapie</b>	<b>366 (98,1)</b>	<b>190 (99,0)</b>
Aciclovir	292 (78,3)	146 (76,0)

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=373<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo N=192<sup>1)</sup> n (%)</b>
Ganciclovir	38 (10,2)	44 (22,9)
Valaciclovir	137 (36,7)	68 (35,4)
Valganciclovir	76 (20,4)	63 (32,8)
<b>Antiprotozoika</b>	<b>121 (32,4)</b>	<b>69 (35,9)</b>
Pentamidin Isethionat	64 (17,2)	40 (20,8)

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 28. Januar 2017 (Studienbericht zu Woche 48)

Eine Prophylaxebehandlung gegen Herpes-Simplex- und Varicella-Zoster-Virus mit antiviraler Medikation mit geringer Dosierung war erlaubt (zur erlaubten Dosierung siehe Abschnitt 2.4 zur Begleitmedikation). Mehr als 90 % der Patienten haben eine Prophylaxe in beiden Behandlungsarmen erhalten (FAS-Population: Letermovir-Arm: 96,6 % vs. 93,5 %). Folgende Arzneimittel wurden im Letermovir-Arm angewandt: Aciclovir (83,7 %), Famciclovir (2,8 %), Valaciclovir (27,1 %) sowie im Placebo-Arm: Aciclovir (78,8 %), Famciclovir (1,8 %), Valaciclovir (25,3 %).

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zum explorativen Endpunkt Gesamtmortalität anhand der FAS-Population sind in Tabelle 14 sowie Abbildung 2 dargestellt. Die statistische Analyse wurde post-hoc durchgeführt.

Der Anteil an verstorbenen Patienten war zu allen Zeitpunkten in der Placebo-Gruppe höher als in der Letermovir-Gruppe, wobei der Unterschied zu Woche 24 nach Transplantation signifikant am höchsten war (Tabelle 14).

Für die ASaT-Population konnten nur deskriptive Analysen identifiziert werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität waren zwischen der FAS-Population und der ASaT-Population vergleichbar.

Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus der MK-8228-001-Studie

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>FAS-Population Letermovir vs. Placebo</b>			
	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>	<b>RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>2)</sup></b>	<b>p-Wert<sup>3)</sup></b>
Woche 14 nach Transplantation	17 (5,2)	12 (7,1)	0,71 [0,35; 1,44]	0,343
Woche 24 nach Transplantation	32 (9,8)	27 (15,9)	0,60 [0,38; 0,97]	0,037
Woche 48 nach Transplantation	61 (18,8)	40 (23,5)	0,78 [0,55; 1,11]	0,167

<sup>1)</sup> Datenschnitt 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>3)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet; zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil beim Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Letermovir zu Woche 24 nach Transplantation, während zum Studienende sich kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo zeigte. Dieses Ergebnis wird durch die Post-Studie bestätigt (Tabelle 15 und Abbildung 2).

Ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen p-Wert wurde ebenfalls für den Endpunkt mit der ASaT-Population berechnet. Es konnten keine unterschiedlichen Ergebnisse zwischen FAS- und ASaT-Population identifiziert werden (ASaT-Population: p-Wert zu Woche 24: 0,030; p-Wert zu Woche 48: 0,142).

*Tabelle 15: Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität anhand der Post-Studie-Analyse anhand der FAS-Population und der Post-Studie*

MK-8228-001 <sup>1)</sup>	Letermovir N=325		Placebo N=170		Letermovir vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Patienten mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Ergebnisse anhand der FAS-Population</b>					
Zeit bis zur Gesamtmortalität zu Woche 24 <sup>7)</sup>	32 (9,8)	k.A.	27 (15,9)	k.A.	k.A. 0,0317 <sup>5) 6)</sup>
Zeit bis zur Gesamtmortalität zu Woche 48	61 (18,8)	k.A.	40 (23,5)	k.A.	0,73 [0,49; 1,09] 0,124
<b>Ergebnisse der Post-Studie<sup>2)</sup></b>					
Zeit bis zur Gesamtmortalität zu Woche 24	40 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	32 (18,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,39; 0,98] 0,042
Zeit bis zur Gesamtmortalität zu Woche 48	76 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	46 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,55; 1,14] 0,214

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Post-Studie-Informationen beinhalten auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Methode

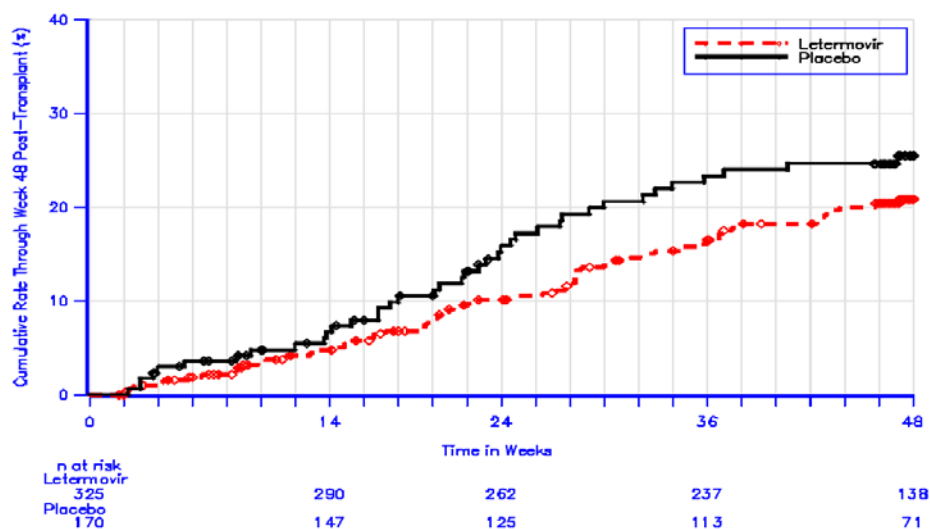
<sup>4)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) sowie zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>5)</sup> Post-hoc für den Studienbericht berechnet: zweiseitiger p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig)

<sup>6)</sup> Gemäß den Berechnungen der FDA sollte der p-Wert 0,0327 betragen. Grund ist ein Fehler bei der Berechnung des p-Werts bei der Erstellung des Studienberichts.

<sup>7)</sup> Datenschnitt: 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

Abkürzungen: CMV: Zytomegalievirus; FAS: Full Analysis Set



Database Cutoff Date: 24-JAN-2017

Abbildung 2: Kumulative Rate der Gesamtmortalität der Studie MK-8228-001 (FAS-Population)

### 2.6.3 Morbidität

#### Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion sind in Tabelle 16 dargestellt. Sowohl zu Woche 24 nach Transplantation (primärer Endpunkt) als auch zum Behandlungsende (Woche 14 nach Transplantation) war der Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion im Letermovir-Arm signifikant geringer als im Placebo-Arm. Der Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion wurde nicht zu Woche 48 nach Transplantation erhoben.

CMV-Infektionen wurden zusätzlich als UE erfasst und bei den Ergebnissen dargestellt. Informationen zum Umgang mit Doppelzählungen konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 16: Klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14, 24 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population, NC=F-Ansatz)

MK-8228-001	Letermovir N=325 n (%)	Placebo N=170 n (%)
<b>Behandlungsende (Woche 14)<sup>1)10)</sup></b>		
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion <sup>2)</sup>	25 (7,7)	67 (39,4)
Einleiten einer PET	24 (7,4)	65 (38,2)
CMV-Organerkrankung	1 (0,3)	2 (1,2)
Aus der Studie ausgeschieden vor Woche 14	33 (10,2)	16 (9,4)
Fehlende Daten zu Woche 14	4 (1,2)	2 (1,2)
Versagen der Prophylaxe <sup>3)4)</sup>	62 (19,1)	85 (50,0)

<b>MK-8228-001</b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo), Differenz [95%-KI] <sup>5)6)</sup> , p-Wert <sup>5)6)</sup>	-31,3 [-39,9; -22,6]; < 0,0001	
Relatives Risiko [95%-KI] <sup>7)</sup> ; p-Wert <sup>8)</sup>	0,38 [0,29; 0,49]; < 0,001	
<b>Woche 24 nach Transplantation<sup>1)9)10)</sup></b>		
Klinisch bedeutsame CMV-Infektion <sup>2)</sup>	57 (17,5)	71 (41,8)
Einleiten einer PET	52 (16,0)	68 (40,0)
CMV-Organerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Aus der Studie ausgeschieden vor Woche 24	56 (17,2)	27 (15,9)
Fehlende Werte zu Woche 24	9 (2,8)	5 (2,9)
Versagen der Prophylaxe <sup>3)4)</sup>	122 (37,5)	103 (60,6)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo), Differenz [95%-KI] <sup>5)6)</sup> , p-Wert <sup>5)6)</sup>	-23,5 [-32,5; -14,6]; < 0,0001	
Relatives Risiko [95%-KI] <sup>7)</sup> , p-Wert <sup>8)</sup>	0,61 [0,51; 0,74]; < 0,001	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Der kombinierte Endpunkt CMV-Infektion setzt sich aus den beiden untenstehenden Kategorien Einleiten einer PET sowie CMV-Organerkrankung zusammen.

<sup>3)</sup> Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure-(NC=F)-Ansatz. Hierbei sind Ereignisse (Failure=Versagen) definiert als alle Patienten, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

<sup>4)</sup> Die einzelnen Versagen-Kategorien schließen sich gegenseitig aus. Die gelisteten Kategorien von Versagen konnten nicht gleichzeitig auftreten, wurden einmal gezählt und wurden in der hier aufgelisteten Reihenfolge (klinisch bedeutsame Infektion, aus der Studie ausgeschieden, fehlende Werte zu der Visite) hierarchisiert.

<sup>5)</sup> Berechnung der 95%-KI und p-Werte für die Behandlungsdifferenz in Prozent anhand der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode mit Differenz gewichtet anhand des harmonischen Mittelwerts der Fallzahl pro Arm für jedes Stratum (hoch vs. niedrig). Ein 1-seitiger p-Wert  $\leq 0,0249$  wurde als statistisch signifikant definiert.

<sup>6)</sup> Datenschnitt: 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

<sup>7)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>8)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>9)</sup> Primärer Endpunkt

<sup>10)</sup> Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist unklar.

Abkürzungsverzeichnis: CMV: Zytomegalievirus; NC=F: Non-Complete=Failure; PET: präemptive Therapie

In Tabelle 17 und Abbildung 3 sind die Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse für den primären Endpunkt dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Letermovir gegenüber Placebo. In Abbildung 3 zeigt sich im Letermovir-Arm eine niedrigere kumulative Rate im Vergleich zum Placebo-Arm an klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen bis zum Behandlungsende. Bis Woche 24 ist ein Anstieg von ca. 7 % bis auf ca. 20 % zu beobachten.

Tabelle 17: Ergebnisse der Ereignis-Zeit-Analyse für den primären Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektionen bis Woche 24 nach Transplantation (FAS-Population)

Studie MK-8228-001 <sup>1)</sup>	Letemovir N=325	Placebo N=170
Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (17,5)	71 (41,8)
Zensiert <sup>2)</sup> , n (%)	268 (82,5)	99 (58,2)
Mediane Ereigniszeit in Wochen [95%-KI] <sup>3)</sup>	Nicht erreicht	Nicht erreicht
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> , p-Wert <sup>5)</sup>	0,29 [0,21; 0,42], < 0,001	

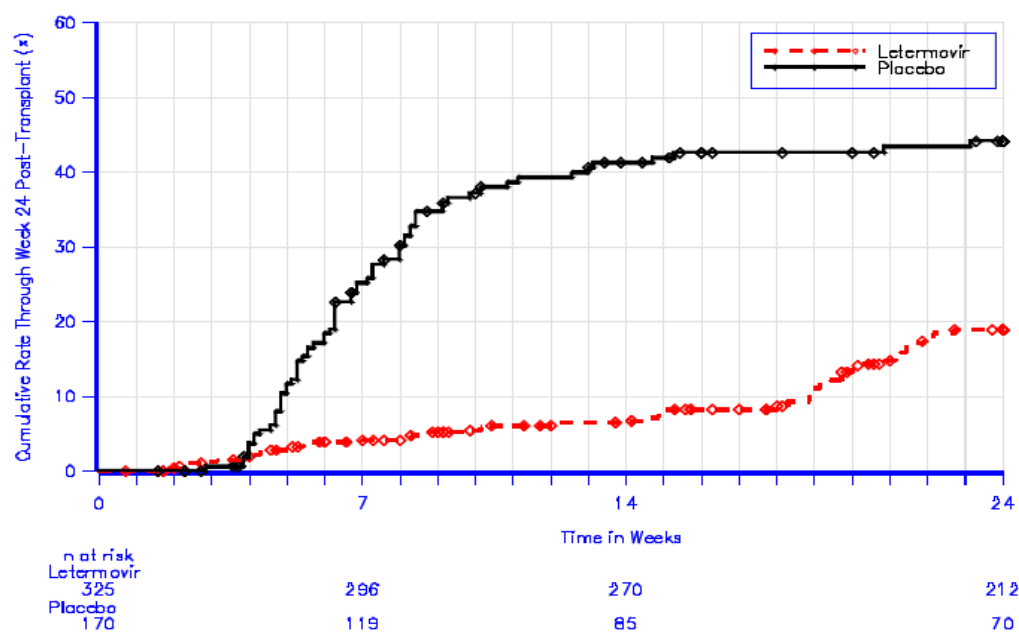
<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Gemäß dem Dossier wurden Patienten, die im Verlauf der Studie keine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickelten, 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.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Methode

<sup>4)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)

<sup>5)</sup> Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)



Database Cutoff Date: 24.JAN2017

Abbildung 3: Kumulative Rate von klinisch bedeutsamen CMV-Infektionen der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)

### CMV-Organerkrankung

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse des Endpunkts CMV-Organerkrankungen dargestellt. Die Raten an CMV-Organerkrankungen waren in beiden Gruppen gering.

Es wurden nur die vom CAC bestätigten Fälle an CMV-Organerkrankungen in die Analysen aufgenommen. Bis Woche 48 wurde in der Letemovir-Gruppe durch das CAC 8 von 9 durch den Prüfarzt gemeldeten Fälle bestätigt. Bis auf einen Fall von Retinitis handelte es sich bei den

bestätigten CMV-Organerkrankungen um Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Im Placebo-Arm wurden durch das CAC 6 von 7 CMV-Organerkrankungen bestätigt. Dabei handelte es sich bis auf einen Fall von Pneumonie und einen Fall von Retinitis um CMV-Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Gruppen zu Woche 48 nicht erreicht. Das im Dossier angegebene Hazard-Ratio betrug 0,65 (95%-KI: [0,22; 1,88]) mit einem zweiseitigen p-Wert (berechnet anhand des Wald-Tests) von 0,427. Im Studienbericht wurde der stratifizierte Log-Rank-Test zu Woche 24 nach Transplantation durchgeführt (p-Wert (zweiseitig): 0,809).

*Tabelle 18: Ergebnisse für den Endpunkt CMV-Organerkrankung zu Woche 14, 24 und 48 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population, NC=F-Ansatz)*

<b>MK-8228-001</b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>
<b>Woche 14 nach Transplantation<sup>1)</sup></b>		
CMV-Organerkrankung	1 (0,3)	2 (1,2)
Studienabbruch vor Woche 14	35 (10,8)	20 (11,8)
Fehlende Werte bei der Studienvsiste zu Woche 14	5 (1,5)	5 (2,9)
Versagen der Prophylaxe zu Woche 14 <sup>2)3)</sup>	41 (12,6)	27 (15,9)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo) [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>	-3,4 [-10,0; 3,3]; 0,162	
Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>5)</sup> , p-Wert <sup>6)</sup>	0,79 [0,51; 1,23]; 0,301	
<b>Woche 24 nach Transplantation<sup>1) 2)</sup></b>		
CMV-Organerkrankung	5 (1,5)	3 (1,8)
Studienabbruch vor Woche 24	61 (18,8)	38 (22,4)
Fehlende Werte bei der Studienvsiste zu Woche 24	10 (3,1)	9 (5,3)
Versagen der Prophylaxe zu Woche 24 <sup>3)</sup>	76 (23,4)	50 (29,4)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo) [95%-KI] <sup>4)5)</sup> ; p-Wert <sup>4)5)</sup>	-6,1 [-14,4; 2,2]; 0,075	
Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>5)</sup> , p-Wert <sup>5)</sup>	0,79 [0,59; 1,07] 0,135	
<b>Woche 48 nach Transplantation<sup>1) 2)</sup></b>		
CMV-Organerkrankung	8 (2,5)	6 (3,5)
Studienabbruch vor Woche 48	100 (30,8)	57 (33,5)
Fehlende Werte bei der Studienvsiste zu Woche 48	12 (3,7)	5 (2,9)
Versagen der Prophylaxe zu Woche 48 <sup>3)</sup>	120 (36,9)	68 (40,0)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo) [95%-KI] <sup>4)5)</sup> ;	k.A.	



<b>MK-8228-001</b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>
p-Wert <sup>4)5)</sup>		
Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>6)</sup> , p-Wert <sup>7)</sup>		0,91 [0,72; 1,15]; 0,438

<sup>1)</sup> Datenschnitt 24. Januar 2017

<sup>2)</sup> Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure-(NC=F)-Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patienten, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

<sup>3)</sup> Die einzelnen Versagen-Kategorien schließen sich gegenseitig aus. Die gelisteten Kategorien von Versagen konnten nicht gleichzeitig auftreten, wurden einmal gezählt und wurden in der hier aufgelisteten Reihenfolge (klinisch bedeutsame Infektion, aus der Studie ausgeschieden, fehlende Werte zu der Visite) hierarchisiert.

<sup>4)</sup> Berechnung der 95%-KI und p-Werte für die Behandlungsdifferenz in Prozent anhand der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode mit Differenz gewichtet anhand des harmonischen Mittelwerts der Fallzahl pro Arm für jedes Stratum (hoch vs. niedrig). Ein 1-seitiger p-Wert  $\leq 0,0249$  wurde als statistisch signifikant definiert.

<sup>5)</sup> Datenschnitt: 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

<sup>6)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>7)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

### Einleiten einer präemptiven Therapie

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse des Endpunkts Einleiten einer PET dargestellt. Die im Protokoll angegebenen Grenzwerte der CMV-DNA-PCR galten als Richtwerte, da es keine weltweit akzeptierten Werte zur Initiierung einer PET gibt. Die Prüferärzte konnten, unabhängig von den Richtwerten, eine PET initiieren.

In der Letermovir-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einer Initiierung einer PET signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das Hazard-Ratio betrug 0,28 (95%-KI: [0,19; 0,40] mit einem zweiseitigen p-Wert, (berechnet anhand des Wald-Tests) von  $p < 0,001$ .

*Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt Einleiten einer PET bei dokumentierter CMV-Virämie (FAS-Population)*

<b>MK-8228-001</b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>
<b>Woche 14 nach Transplantation<sup>1)8)</sup></b>		
Einleiten einer PET	24 (7,4)	65 (38,2)
Studienabbruch vor Woche 14	33 (10,2)	17 (10,0)
Fehlende Werte bei der Studiervisite zu Woche 48	4 (1,2)	2 (1,2)
Versagen der Prophylaxe zu Woche 14 <sup>2)3)</sup>	61 (18,8)	84 (49,4)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo) [95%-KI] <sup>4)</sup> , p-Wert <sup>4)</sup>		-31,0 [-39,6; -22,4] < 0,0001
Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>5)</sup> , p-Wert <sup>7)</sup>		0,38 [0,29; 0,49] < 0,001

<b>MK-8228-001</b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>
<b>Woche 24 nach Transplantation<sup>1)8)</sup></b>		
Einleiten einer PET	52 (16,0)	68 (40,0)
Studienabbruch vor Woche 24	57 (17,5)	28 (16,5)
Fehlende Werte bei der Studiervisite zu Woche 48	10 (3,1)	5 (2,9)
Versagen der Prophylaxe zu Woche 24 <sup>2)3)</sup>	119 (36,6)	101 (59,4)
Stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in % (Letermovir-Placebo) [95%-KI] <sup>4)5)</sup> , p-Wert <sup>4)5)</sup>	-23,3 [-32,3; -14,39] < 0,0001	
Relatives Risiko/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>6)</sup> , p-Wert <sup>7)</sup>	0,61 [0,50; 0,74] < 0,001	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 24. Januar 2017

<sup>2)</sup> Das Vorgehen bei fehlenden Werten ist der Non-Completer=Failure-(NC=F)-Ansatz. Hierbei sind Ereignisse definiert als alle Patienten, die eine klinisch bedeutsame CMV-Infektion entwickeln oder frühzeitig aus der Studie ausscheiden oder fehlende Ergebnisse bis zum spezifizierten Arztbesuch nach Transplantation haben.

<sup>3)</sup> Die einzelnen Versagen-Kategorien schließen sich gegenseitig aus. Die gelisteten Kategorien von Versagen konnten nicht gleichzeitig auftreten, wurden nur einmal gezählt und sind hierarchisiert (Einleiten einer PET, Studienabbrüche, fehlende Werte zu der Visite).

<sup>4)</sup> Datenschnitt: 12. September 2016 (Studienbericht zu Woche 24)

<sup>5)</sup> Berechnung der 95%-KI und p-Werte für die Behandlungsdifferenz in Prozent anhand der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode mit Differenz gewichtet anhand des harmonischen Mittelwerts der Fallzahl pro Arm für jedes Stratum (hoch vs. niedrig). Ein 1-seitiger p-Wert  $\leq 0,0249$  wurde als statistisch signifikant definiert.

<sup>6)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>7)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet; zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>8)</sup> Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist unklar.

Bis Behandlungsende (Woche 14 nach Transplantation) wurde auf Grundlage des im Protokoll angegebenen Richtwertes für die CMV-DNA-PCR im Letermovir-Arm in 45,8 % der 24 Patienten eine PET begonnen, während bei 54,2 % der Patienten die Prüfarzte eine PET unabhängig der empfohlenen Richtwerte einleiteten. Im Placebo-Arm wurde, im Vergleich zum Letermovir-Arm, häufiger eine PET anhand des empfohlenen Grenzwertes eingeleitet (70,8 % der 65 Patienten). Zwischen Woche 14 und 24 wurde im Letermovir-Arm bei 64,3 % der 28 Patienten eine PET anhand des empfohlenen Richtwertes eingeleitet. Im Placebo-Arm fand dies bei allen 3 (100 %) Patienten statt.

### Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen a priori für den kombinierten Endpunkt als auch für die Endpunkte Einleiten einer PET und CMV-Organerkrankung durchgeführt. Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen sich Unterschiede zu der primären Analyse (FAS-Population mit NC=F-Ansatz) zeigten.

### Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Auf Grund des Abweichens von der ITT-Population bei der primären Analyse wird hier ergänzend das Ergebnis für den primären Endpunkt (klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 nach

Transplantation) anhand aller randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (ASaT-Population) mit NC=F-Ansatz dargestellt (Letermovir-Arm: N=373, Versagen: 41,0 %; Placebo-Arm: N=192, Versagen: 64,1 %). Es konnte kein Unterschied zur primären Analyse identifiziert werden. Die stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz (Letermovir-Placebo) betrug zu Woche 24 -23,6 %, 95%-KI: [-31,9; -15,2], p-Wert (einseitig) : < 0,0001.

### CMV-Organerkrankung

Die stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz in der FAS-Population mit DAO-Ansatz betrug -0,4 %; 95%-KI: [-4,0; 3,2]; p-Wert (einseitig): 0,406 und war deutlich geringer als die Behandlungsdifferenz berechnet anhand des NC=F-Ansatzes.

### Einleiten einer PET

Eine höhere stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz konnte anhand des DAO-Ansatzes an der FAS-Population (-30,6 %; 95%-KI: [-40,2; -21,0]; p-Wert (einseitig): < 0,0001) im Vergleich zur primären Analyse (FAS-Population, NC=F-Ansatz; stratum-adjustierte Behandlungsdifferenz: -23,3 %; 95%-KI: [-32,3; -14,3]; p-Wert (einseitig): < 0,0001) identifiziert werden.

### **Re-Hospitalisierungen**

Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt, bei dem die statistischen Analysen post-hoc durchgeführt wurden. Zu beachten sind länder- bzw. gesundheitspezifische Faktoren einer Re-Hospitalisierung in einer multizentrischen Studie sowie bei Re-Hospitalisierung allgemein eine erneute Krankenhauseinweisung wegen der Grunderkrankung.

In Tabelle 20 und Tabelle 21 sind die Ergebnisse für die Endpunkte Re-Hospitalisierung allgemein sowie Re-Hospitalisierung auf Grund einer CMV-Infektion bzw. -Erkrankung dargestellt. Bei der allgemeinen Re-Hospitalisierungsrate konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir nur zu Woche 14 gezeigt werden. Bei der CMV-spezifischen Re-Hospitalisierung konnte zu allen Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo gezeigt werden.

*Tabelle 20: Anzahl an Personen mit dem Ereignis Re-Hospitalisierung allgemein der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup></b>	<b>p-Wert<sup>3)</sup></b>
Woche 14 nach Transplantation	119 (36,6)	81 (47,6)	0,77 [0,62; 0,95]	0,018
Woche 24 nach Transplantation	160 (49,2)	94 (55,9)	0,89 [0,75; 1,06]	0,200
Woche 48 nach Transplantation	181 (55,7)	103 (60,6)	0,92 [0,79; 1,07]	0,297

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 28. Januar 2017 (Studienbericht zu Woche 48)

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung des zweiseitigen p-Wertes anhand des Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko

**Tabelle 21: Anzahl an Patienten mit dem Ereignis Re-Hospitalisierung wegen einer CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)**

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>	<b>RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>2)</sup></b>	<b>p-Wert<sup>3)</sup></b>
Woche 14 nach Transplantation	2 (0,6)	12 (7,1)	0,10 [0,03; 0,32]	< 0,001
Woche 24 nach Transplantation	9 (2,8)	13 (7,6)	0,37 [0,16; 0,85]	0,020
Woche 48 nach Transplantation	10 (3,1)	15 (8,8)	0,35 [0,16; 0,77]	0,009

<sup>1)</sup> Datenschnitt gemäß Dossier: 24. Januar 2017

<sup>2)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>3)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet; zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko

### Opportunistische Infektionen

Als opportunistische Infektionen waren alle Infektionen definiert, die gemäß dem Prüfarzt als eine opportunistische Infektion nach einer Stammzelltransplantation galten. Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt, bei dem die statistischen Analysen post-hoc durchgeführt wurden.

Der Endpunkt wurde als UE bis Woche 16 erfasst. Danach wurden, gemäß dem Studienbericht bzw. Protokoll, nur opportunistische Infektionen erfasst, wenn diese als mit der Prüfmedikation assoziierte SUE bzw. SUE mit tödlichem Ausgang galten. Es gab die Möglichkeit, opportunistische Infektionen im HOA-Modul zu erfassen. Gemäß dem Dossier sollten opportunistische Infektionen als solche gemeldet werden, falls sie nicht als UE erfasst wurden. Es konnten keine Informationen identifiziert werden, inwieweit opportunistische Infektionen nach Woche 16 systematisch im HOA-Modul bzw. als UE erfasst wurden.

Der Endpunkt wurde zusätzlich als UE erfasst und bei den Ergebnissen zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt. Informationen zum Umgang mit Doppelzählungen konnten nicht identifiziert werden.

Die Ergebnisse für alle opportunistischen Infektionen sind in Tabelle 22 dargestellt. Es konnte zu Woche 16 und 24 ein numerisch höherer Anteil an fungalen Infektionen im Letermovir-Arm festgestellt werden, allerdings war die Anzahl an Ereignissen in beiden Armen zu Woche 16 gering.

**Tabelle 22: Ergebnisse für opportunistische Infektionen zu Woche 14, 24 und 48 nach Transplantation der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)**

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup></b>	<b>p-Wert<sup>3)</sup></b>
<b>Woche 14 nach Transplantation<sup>3)7)</sup></b>				
Anzahl an Patienten mit mindestens einer opportunistischen Infektion	109 (33,5)	52 (30,6)	1,10 [0,83; 1,44]	0,506
Anzahl an Patienten mit mind. einer opportunistischen bakt./Pilzinfektion	78 (24,0) <sup>8)</sup>	38 (22,4) <sup>8)</sup>	1,04 [0,75; 1,46] <sup>4)</sup>	0,809 <sup>5)</sup>
Bakterielle Infektionen	67 (20,6)	34 (20,0)	1,03 [0,71; 1,49]	0,872

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=325 n (%)</b>	<b>Placebo N=170 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup></b>	<b>p-Wert<sup>3)</sup></b>
Fungale Infektionen	22 (6,8)	4 (2,4)	2,88 [1,01; 8,21]	0,054
Parasitäre Infektionen	0 (0,0)	1 (0,6)	n.b. <sup>6)</sup>	n.b. <sup>6)</sup>
Virale Infektionen	50 (15,4)	27 (15,9)	0,97 [0,63; 1,49]	0,885
<b>Woche 24 nach Transplantation<sup>7)</sup></b>				
Anzahl an Patienten mit mindestens einer opportunistischen Infektion	117 (36,0)	58 (34,1)	1,06 [0,82; 1,36]	0,677
Anzahl an Patienten mit mind. einer opportunistischen bakt./Pilzinfektion	103 (31,7) <sup>8)</sup>	51 (30,0) <sup>8)</sup>	1,04 [0,78; 1,37] <sup>4)</sup>	0,807 <sup>5)</sup>
Bakterielle Infektionen	72 (22,2)	38 (22,4)	0,99 [0,70; 1,40]	0,960
Fungale Infektionen	26 (8,0)	8 (4,7)	1,70 [0,79; 3,67]	0,169
Parasitäre Infektionen	0 (0,0)	1 (0,6)	n.b. <sup>6)</sup>	n.b. <sup>6)</sup>
Virale Infektionen	52 (16,0)	28 (16,5)	0,97 [0,64; 1,48]	0,893
<b>Woche 48 nach Transplantation<sup>5)8)</sup></b>				
Anzahl an Patienten mit mindestens einer opportunistischen Infektion	143 (44,0)	72 (42,4)	1,04 [0,84; 1,29]	0,726
Anzahl an Patienten mit mind. einer opportunistischen bakt./Pilzinfektion	112 (34,5)	55 (32,4)	1,05 [0,80; 1,36] <sup>4)</sup>	0,740 <sup>5)</sup>
Bakterielle Infektionen	97 (29,8)	45 (26,5)	1,13 [0,83; 1,52]	0,430
Fungale Infektionen	34 (10,5)	20 (11,8)	0,89 [0,53; 1,50]	0,659
Parasitäre Infektionen	0 (0,0)	1 (0,6)	n.b. <sup>6)</sup>	n.b. <sup>6)</sup>
Virale Infektionen	71 (21,8)	36 (21,2)	1,03 [0,72; 1,47]	0,864

<sup>1)</sup> Opportunistische Infektionen wurden als UE erfasst, sofern sie als mit der Prüfmedikation assoziierte SUE oder SUE mit tödlichem Ausgang gemeldet wurden oder wenn sie im Health-Outcome-Assessment-Modul erfasst wurden.

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung des relativen Risikos

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung des zweiseitigen p-Wertes anhand des Chi-Quadrat-Tests oder Fisher-Exakt-Test

<sup>4)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.

<sup>5)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet; zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>6)</sup> Auf Grund der geringen Fallzahl werden keine Effektschätzer berechnet.

<sup>7)</sup> Datenschnitt zum Studienbericht zu Woche 24: 12. September 2016

<sup>8)</sup> Datenschnitt zum Studienbericht zu Woche 48: 28. Januar 2017

### Graft-versus-Host Disease

Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt, bei dem die statistischen Analysen post-hoc durchgeführt wurden.

Der Endpunkt wurde als UE bis Woche 16 erfasst. Danach wurden nur Ereignisse erfasst, wenn diese als mit der Prüfmedikation assoziierte SUE bzw. SUE mit tödlichem Ausgang galten. Es gab die Möglichkeit, GvHD im HOA-Modul der klinischen Datenbank einzutragen. Es konnten keine Informationen identifiziert werden, inwieweit GvHD nach Woche 16 systematisch im HOA-Modul bzw. als UE erfasst wurde.

GvHD wurde zusätzlich als UE erfasst und bei den Ergebnissen zu den Sicherheitsendpunkten dargestellt. Informationen zum Umgang mit Doppelzählungen konnten nicht identifiziert werden.

Es konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 23). Am häufigsten war zu Woche 14 die Haut bei einer akuten GvHD in beiden Gruppen betroffen (Letermovir-Arm: 77,8 % vs. Placebo-Arm: 74,3 %), gefolgt vom Gastrointestinal-Trakt (38,9 % vs. 45,7 %), Leber (7,1 % vs. 11,4 %) und andere (2,4 % vs. 5,7 %). Die Ergebnisse waren zu den anderen Visiten vergleichbar.

*Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt akute und chronische Graft-versus-Host Disease bis Woche 14 nach Transplantation (FAS-Population)*

MK-8228-001 <sup>10)</sup>	Letermovir N=325 n (%)	Placebo N=170 n (%)	RR/ O [95%-KI] <sup>1)</sup>	p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Woche 14 nach Transplantation</b>				
Akute und chronische GvHD <sup>3)</sup>	128 (39,4) <sup>4)</sup>	71 (41,8)	0,93 [0,74; 1,16] <sup>5)</sup>	0,515 <sup>6)</sup>
Akute GvHD <sup>7)</sup>	128 (39,4)	70 (41,2)	0,96 [0,76; 1,20]	0,699
Akute GvHD Grad ≥ 2	71 (21,8)	41 (24,1)	0,91 [0,65; 1,27]	0,566
Chronische GvHD <sup>8)</sup>	2 (0,6)	1 (0,6)	n.b. <sup>9)</sup>	n.b. <sup>9)</sup>
<b>Woche 24 nach Transplantation</b>				
Akute und chronische GvHD <sup>3)</sup>	162 (49,8) <sup>4)</sup>	92 (54,1)	0,92 [0,77; 1,09] <sup>5)</sup>	0,333 <sup>6)</sup>
Akute GvHD <sup>7)</sup>	146 (44,6)	82 (48,8)	0,93 [0,76; 1,13]	0,483
Akute GvHD Grad ≥ 2	82 (25,2)	47 (27,6)	0,91 [0,67; 1,24]	0,561
Chronische GvHD <sup>8)</sup>	32 (9,87)	20 (11,8)	0,77 [0,43; 1,38]	0,509
<b>Woche 48 nach Transplantation</b>				
Akute und chronische GvHD <sup>3)</sup>	190 (58,5)	103 (60,6)	0,97 [0,83; 1,13] <sup>5)</sup>	0,653 <sup>6)</sup>
Akute GvHD <sup>7)</sup>	158 (48,6)	85 (50,0)	0,97 [0,81; 1,17]	0,770
Akute GvHD Grad ≥ 2	85 (26,2)	48 (28,2)	0,93 [0,69; 1,25]	0,620
Chronische GvHD <sup>8)</sup>	71 (21,8)	40 (23,5)	0,93 [0,66; 1,3]	0,670

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung des relativen Risikos

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung des zweiseitigen p-Wertes anhand des Chi-Quadrat-Tests

<sup>3)</sup> Jeder Patient wurde nur einmal gezählt für eine akute und/oder chronische GvHD.

<sup>4)</sup> Im Studienbericht wird für den Letermovir-Arm eine Anzahl von 126 Patienten angegeben (38,8 %).

<sup>5)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet. 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 präspezifizierter 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.

<sup>6)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet; zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>7)</sup> 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.

<sup>8)</sup> 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.

<sup>9)</sup> Auf Grund der geringen Fallzahl werden keine Effektschätzer berechnet.

<sup>10)</sup> Datenschnitt vom 28. Januar 2017 (Studienbericht zu Woche 48)

## EQ-5D-VAS-Score

Für den EQ-5D-VAS-Score sind die Rücklaufquoten in *Tabelle 24* dargestellt. Der pU gibt im Dossier für den EQ-5D-VAS-Score eine Rücklaufquote auf Basis derjenigen Patienten an, die zu

dem Zeitpunkt der Erfassung in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen. Es konnten im Dossier keine Gründe für das Nichtausfüllen, wie beispielsweise Versterben oder das Zurückziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, identifiziert werden. Es bleibt ebenfalls unklar, auf welche Population sich die Prozentangaben im Dossier beziehen. Von einer Darstellung dieser Rücklaufquoten wird daher abgesehen.

Die Rücklaufquoten wurden aus dem Studienbericht, bezogen auf die FAS-Population, herangezogen. Im Studienbericht finden sich widersprüchliche Angaben über die Anzahl der Patienten, für die Daten für eine Analyse zur Verfügung standen. So sind die Angaben zur Verfügbarkeit der Daten zu den Rücklaufquoten für den EQ-5D höher als die Anzahl an verfügbaren Daten bei der Ergebnisdarstellung der Scores, sowohl für den EQ-5D-Score als auch für den EQ-5D-VAS-Score.

Für die eigene Berechnung der Rücklaufquoten wurden die Angaben zum EQ-5D-VAS-Score bezogen auf die FAS-Population herangezogen. Zusätzlich wurde die Anzahl an Patienten, die verstorben waren, von der FAS-Population zu den Visiten abgezogen und auf dieser Grundlage die Rücklaufquote berechnet. Für die FAS-Population konnte nicht identifiziert werden, wie viele Patienten die Einwilligungserklärung zu den Visiten zurückgezogen haben.

Die Rücklaufquoten von > 70 % für beide Behandlungsarme wurden zu den Visiten jeweils nicht erfüllt. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht.

*Tabelle 24: Rücklaufquoten der Symptomskala des EQ-5D-VAS der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)*

MK-8228-001	Letermovir N=325 n (%)		Placebo N=170 n (%)	
	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS) <sup>1)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS abzgl. Todesfälle) <sup>2)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS) <sup>1)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS abzgl. Todesfälle) <sup>3)</sup>
Baseline	243 (74,8)	243 (74,8)	135 (79,4)	135 (79,4)
Woche 14 nach Transplantation	193 (59,4)	193 (62,7)	98 (57,6)	98 (62,0)
Woche 24 nach Transplantation	149 (45,8)	149 (50,9)	72 (42,4)	72 (50,3)
Woche 48 nach Transplantation	142 (43,7)	142 (53,8)	74 (43,5)	74 (56,9)

<sup>1)</sup> Angaben des pU im Studienbericht zu den Ergebnissen des EQ-5D-VAS-Score: Anzahl der Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren für den EQ-5D-VAS bezogen auf die FAS-Population. Eigene Berechnung der prozentualen Anteile

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung: Anzahl der Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren für den EQ-5D-VAS der Letermovir-Gruppe (aus den Ergebnissen des EQ-5D-VAS-Score) bezogen auf die FAS-Population - Todesfälle. N zu Woche 14: 308 (17 Todesfälle); N zu Woche 24: 293 (32 Todesfälle); N zu Woche 48: 264 (61 Todesfälle)

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung: Anzahl der Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren für den EQ-5D-VAS der Placebo-Gruppe (aus den Ergebnissen des EQ-5D-VAS-Score) bezogen auf die FAS-Population - Todesfälle. N zu Woche 14: 158 (12 Todesfälle); N zu Woche 24: 143 (27 Todesfälle); N zu Woche 48: 130 (40 Todesfälle)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set

## 2.6.4 Lebensqualität

Für den FACT-BMT sind die Rücklaufquoten in *Tabelle 25* dargestellt.

Der pU gibt im Dossier für den FACT-BMT eine Rücklaufquote auf Basis derjenigen Patienten an, die zum Zeitpunkt der Erfassung in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen. Es konnten im Dossier keine Gründe für das Nichtausfüllen, wie beispielsweise Todesfälle oder das Zurückziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, identifiziert werden. Es bleibt ebenfalls unklar, auf welche Population sich die Prozentangaben im Dossier beziehen. Von einer Darstellung dieser Rücklaufquoten wird daher abgesehen.

Die Rücklaufquoten wurden aus dem Studienbericht, bezogen auf die FAS-Population, herangezogen. Im Studienbericht finden sich widersprüchliche Angaben über die Anzahl der Patienten, für die Daten für eine Analyse zur Verfügung standen. So sind die Angaben zur Verfügbarkeit der Daten zu den Rücklaufquoten für den FACT-BMT höher als die Anzahl an verfügbaren Daten bei der Ergebnisdarstellung des Gesamtscores.

Für die Berechnung der Rücklaufquoten wurden die Angaben aus den Ergebnissen zum FACT-BMT-Gesamtscore auf die FAS-Population herangezogen. Zusätzlich wurde die Anzahl an Patienten, die verstorben waren, von der FAS-Population zu den jeweiligen Visiten abgezogen und auf dieser Grundlage die Rücklaufquote berechnet. Für die FAS-Population konnte nicht identifiziert werden, wie viele Patienten die Einwilligungserklärung zu den Visiten zurückgezogen haben.

Die Rücklaufquoten von > 70 % für beide Behandlungsarme wurden zu den Visiten jeweils nicht erreicht. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht.

*Tabelle 25: Rücklaufquoten des FACT-BMT der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)*

MK-8228-001	Letermovir N=325 n (%)		Placebo N=170 n (%)	
	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS <sup>1)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS abzgl. Todesfälle <sup>2)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS <sup>1)</sup>	Rücklauf, n (%) bezogen auf FAS abzgl. Todesfälle <sup>3)</sup>
Baseline	258 (79,4)	258 (79,4)	138 (81,2)	138 (79,4)
Woche 14 nach Transplantation	212 (65,2)	212 (68,8)	102 (60,0)	102 (64,6)
Woche 24 nach Transplantation	163 (50,2)	163 (55,6)	77 (45,3)	77 (53,8)
Woche 48 nach Transplantation	156 (48,0)	156 (59,1)	80 (47,1)	80 (61,5)

<sup>1)</sup> Angaben des pU im Studienbericht beim FACT-BMT-Gesamtscore: Anzahl an Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren, bezogen auf die FAS-Population, eigene Berechnungen der prozentualen Anteile

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung: Anzahl der Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren für den FACT-BMT der Letermovir-Gruppe (aus den Ergebnissen des FACT-BMT-Score) bezogen auf die FAS-Population - Todesfälle. N zu Woche 14: 308 (17 Todesfälle); N zu Woche 24: 293 (32 Todesfälle); N zu Woche 48: 264 (61 Todesfälle)

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung: Anzahl der Patienten, für die Daten für die Analyse verfügbar waren für den FACT-BMT der Placebo-Gruppe (aus den Ergebnissen des FACT-BMT-Score) bezogen auf die FAS-Population - Todesfälle. N zu Woche 14: 158 (12 Todesfälle); N zu Woche 24: 143 (27 Todesfälle); N zu Woche 48: 130 (40 Todesfälle)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set



## 2.6.5 Sicherheit

Es werden alle UE anhand der ASaT-Population bis Woche 16 nach Transplantation berichtet. Laut dem Studienprotokoll war geplant, nach Woche 16 therapie-assoziierte SUE und SUE, die zum Tod führten, zu erheben. Gemäß dem Studienbericht wurden zwischen Woche 16 und Woche 24 andere UE, die „passiv“ berichtet wurden, dargestellt. Ebenfalls finden sich ergänzend Daten zu allen UE bis Woche 48 im Studienbericht. Zu Woche 48 konnten keine Angaben über die Anzahl, den Umfang und die Vollständigkeit der nacherhobenen Daten identifiziert werden. Es bleibt unklar, inwieweit andere UE als die im Studienprotokoll a priori geplanten UE (therapie-assoziierte UE; SUE, die zum Tod führen), nach Woche 16 systematisch erhoben wurden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zu Woche 48 ergänzend dargestellt.

Als UE wurden CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen erfasst, dessen Ergebnisse bereits als Morbiditätsendpunkte (Abschnitt 2.6.3) vorgestellt wurden. Die Ereignisse wurden auch als UE dargestellt. In den Studienunterlagen konnten keine Informationen zum Umgang mit einer Doppelzählung identifiziert werden.

Die mittlere Gesamtexpositionszeit war im Letermovir-Arm, gemäß dem pU, um ca. 25 % länger (69,4 Tage) als im Placebo-Arm (55,2 Tage). Die mediane Behandlungsdauer betrug im Letermovir-Arm 82 Tage (min; max: 1; 113 Tage) sowie im Placebo-Arm 56 Tage (4; 115). Im Dossier wird für den Letermovir-Arm eine Beobachtungsdauer von einem Median von 98 Tagen und für den Placebo-Arm ein Median von 69 Tagen angegeben.

Für UE allgemein, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, UE und SUE bezogen auf SOC wurden post-hoc für das Dossier relative Risiken (+ 95%-KI) bzw. bei geringen Ereignisraten Peto-Odds Ratios (95%-KI) berechnet. Fehlende Effektschätzer bezogen auf PT wurden für die Nutzenbewertung berechnet. Eine Verzerrung auf Grund der moderat unterschiedlichen Expositionszeiten kann nicht ausgeschlossen werden. Geeignete Methoden, wie Ereignis-Zeit-Analysen, wurden im Dossier nur für UE zuungunsten von Letermovir berechnet. So wurden im Dossier zu Woche 16 zusätzlich post-hoc ergänzende Auswertungen von statistisch signifikanten Ergebnissen für UE zuungunsten von Letermovir oder Placebo dargestellt. Es wurde ein Hazard Ratio (und 95%-KI) für das UE kardiologische Ereignisse (bezogen auf SOC) berechnet. Die Berechnung des HR (und 95%-KI) für das SUE Erkrankungen des Nervensystems war nicht möglich. Für weitere UE bzw. SUE wurden keine HR (und 95%-KI) berechnet.

### **Behandlungsphase (Woche 14 nach Transplantation + ~ 2 Wochen Follow-up)**

In Tabelle 26 sind die zusammenfassenden UE bzw. SUE sowie die post-hoc berechneten relativen Risiken (+ 95%-KI) anhand der ASaT-Population dargestellt.

Zwischen dem Letermovir-Arm und dem Placebo-Arm war die Anzahl der UE sowie SUE vergleichbar. Für Therapieabbruch aufgrund UE konnten für Letermovir, trotz längerer Expositionszeit, signifikant weniger Ereignisse als für den Placebo-Arm identifiziert werden. Einen numerischen Vorteil zugunsten von Letermovir zeigt sich auch bei Studienabbruch aufgrund SUE. Es wurden CMV-Infektionen als UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, ebenfalls erfasst. Der Anteil der Patienten mit CMV-Infektionen war im Placebo-Arm bei allen Sicherheitsendpunkten höher als im Letermovir-Arm (siehe Ergebnisse zu UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führen). Neben CMV-Infektionen wurden auch Ereignisse der Morbiditätsendpunkte GvHD und opportunistische Infektionen als UE

dargestellt. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Im Studienbericht finden sich Angaben zum Schweregrad der UE. Die Schwere der UE war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

*Tabelle 26: Zusammenfassung der UE der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population)*

MK-8228-001 <sup>1)2)</sup>	Letermovir N=373 n (%)	Placebo N=192 n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>4)</sup>
UE	365 (97,9)	192 (100,0)	-	-
Schwere UE <sup>5) 6)</sup>	159 (42,6)	84 (43,8)	0,97 [0,80; 1,19] <sup>5)</sup>	0,798 <sup>5)</sup>
SUE	166 (44,5)	92 (47,9)	0,93 [0,77; 1,12]	0,450
Therapieabbruch aufgrund UE	73 (19,6)	99 (51,6)	0,38 [0,30; 0,49] <sup>5)</sup>	< 0,001 <sup>5)</sup>
Therapieabbruch aufgrund SUE	35 (9,4)	27 (14,1)	0,67 [0,42; 1,07] <sup>5)</sup>	0,092 <sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> Es wurden auch Morbiditätsendpunkte wie CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen als UE erfasst und nicht rausgerechnet. Die Ergebnisse zu den Endpunkten sind unter Abschnitt 2.6.3. dargestellt.

<sup>3)</sup> Post-Hoc für das Dossier berechnet. Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen

<sup>4)</sup> Post-hoc für das Dossier berechnet anhand der exakten CSZ-Methode nach Martin berechnet ohne Stratifizierung

<sup>5)</sup> Datenschnitt zum Studienbericht zu Woche 24: 12. September 2016

<sup>6)</sup> Eigene Berechnung des relativen Risikos sowie des p-Werts (zweiseitig) anhand des Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 27 sind die UE auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die Angaben zwischen dem Studienbericht zu Woche 24 und dem Dossier für UE bezogen auf SOC-Ebene unterscheiden sich geringfügig, da bis zum finalen Datenschnitt Korrekturen durchgeführt worden sind. Es werden die UE auf SOC und PT gemäß den Daten aus dem Dossier zum Datenschnitt vom 24. Januar 2017 dargestellt. Für schwere UE wird der Datenschnitt vom 12. September 2016 für den Studienbericht zu Woche 24 verwendet.

Als UE wurden CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen erfasst, dessen Ergebnisse bereits unter Morbidität (Abschnitt 2.6.3) vorgestellt wurden. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsarmen war vergleichbar. Im Placebo-Arm trat bei jedem Patienten mindestens ein UE auf (100 %), im Letermovir-Arm bei 97,9 % der Patienten. Die häufigsten UE auf SOC-Ebene ( $\geq 50\%$ ) waren in beiden Behandlungsarmen gastrointestinale Erkrankungen (Letermovir vs. Placebo: 71,8 % vs. 69,3 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (64,6 % vs. 71,9 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (57,9 % vs. 53,1 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (50,7 % vs. 44,3 %).

Folgende UE bezogen auf SOC traten im Letermovir-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm ( $> 5\%$ ): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Letermovir: 50,7 % vs. Placebo: 44,3 %;). Auf PT-Ebene traten folgende UE ( $> 5\%$ ) im Letermovir-Arm numerisch häufiger auf im Vergleich zum Placebo-Arm: Erbrechen (19,8 % vs. 14,6 %), peripheres Ödem (15,3 % vs. 9,9 %).

Auf SOC-Ebene traten folgende UE häufiger (> 5 %) im Placebo-Arm auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Letermovir vs. Placebo: 64,6 % vs. 71,9 %). Auf PT-Ebene traten folgende UE im Placebo-Arm häufiger (> 5 %) im Vergleich zum Letermovir-Arm auf: CMV-Infektionen (8,0 % vs. 45,8 %).

*Tabelle 27: UE mit Inzidenz  $\geq$  15 % in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir-Arm</b> <b>N=373</b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo-Arm</b> <b>N=192</b> <i>n (%)</i>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>2)</sup></b> <b>[95%-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>2)</sup></b>
Blut und lymphatisches System	101 (27,1)	53 (27,6)	0,98 [0,74; 1,30]	0,908
Erkrankungen des Auges	65 (17,4)	34 (17,7)	0,98 [0,68; 1,43]	0,955
Gastrointestinale Erkrankungen	268 (71,8)	133 (69,3)	1,04 [0,93; 1,16]	0,616
Durchfall	102 (27,3)	50 (26,0)	1,05 [0,79; 1,40]	0,741
Übelkeit	103 (27,6)	48 (25,0)	1,11 [0,82; 1,48]	0,506
Erbrechen	74 (19,8)	28 (14,6)	1,36 [0,91; 2,03]	0,124
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	216 (57,9)	102 (53,1)	1,09 [0,93; 1,28]	0,323
Peripheres Ödem	57 (15,3)	19 (9,9)	1,54 [0,95; 2,52]	0,076
Fieber	81 (21,7)	45 (23,4)	0,93 [0,67; 1,28]	0,642
Erkrankungen des Immunsystems	156 (41,8)	81 (42,2)	0,99 [0,81; 1,22]	0,955
Graft-versus-Host-Erkrankung	149 (39,9)	75 (39,1)	1,02 [0,82; 1,27]	0,839
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	241 (64,6)	138 (71,9)	0,90 [0,80; 1,01]	0,086
CMV-Infektionen	30 (8,0)	88 (45,8)	0,18 [0,12; 0,26]	< 0,0001
Untersuchungen	138 (37,0)	62 (32,3)	1,15 [0,90; 1,46]	0,312
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136 (36,5)	66 (34,4)	1,06 [0,84; 1,34]	0,655
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	127 (34,0)	60 (31,3)	1,09 [0,85; 1,40]	0,598
Erkrankungen des Nervensystems	139 (37,3)	66 (34,4)	1,08 [0,86; 1,37]	0,598
Psychiatrische Erkrankungen	76 (20,4)	31 (16,1)	1,26 [0,86; 1,84]	0,268
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	85 (22,8)	48 (25,0)	0,91 [0,67; 1,24]	0,616
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (40,5)	74 (38,5)	1,05 [0,85; 1,30]	0,736
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	189 (50,7)	85 (44,3)	1,14 [0,95; 1,38]	0,156
Ausschlag	76 (21,4)	41 (22,4)	0,95 [0,68; 1,34]	0,786
Gefäßkrankungen	72 (19,3)	44 (22,9)	0,84 [0,60; 1,17]	0,407

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017 (Dossier)

<sup>2)</sup> UE anhand von SOC: RR post-hoc vom pU für das Dossier sowie p-Wert anhand der CSZ-Methode berechnet. UE auf PT-Ebene: Eigene Berechnung des relativen Risikos sowie des p-Werts anhand des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In *Tabelle 28* sind die SUE auf SOC- und PT-Ebene gemäß den Daten aus dem Dossier zum Datenschnitt vom 24. Januar 2017 dargestellt.

Als UE wurden CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen erfasst, dessen Ergebnisse bereits unter Morbidität (Abschnitt 2.6.3) vorgestellt wurden. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Der Anteil an SUE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (44,5 % vs. 47,9 %). Der Anteil an Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege war im Letermovir-Arm numerisch höher als im Placebo-Arm (Letermovir vs. Placebo: 2,7 % vs. 5,7 %), während der Anteil an Patienten mit einer Zytomegalie-Virus-Infektion im Placebo-Arm signifikant ( $p < 0,014$ ) höher war (Letermovir vs. Placebo: 2,7 % vs. 7,3 %).

*Tabelle 28: SUE mit Inzidenz  $\geq 5$  % in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 14 +2 Wochen Follow-up; ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir-Arm</b> <b>N=373</b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo-Arm</b> <b>N=192</b> <i>n (%)</i>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>2)</sup></b> <b>[95%-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>2)</sup></b>
Erkrankungen des Immunsystems	38 (10,2)	21 (10,9)	0,93 [0,56; 1,54]	0,848
Graft-versus-Host Disease	37 (9,9)	20 (10,4)	0,95 [0,57; 1,59]	0,853
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (20,6)	37 (19,3)	1,07 [0,75; 1,52]	0,736
Zytomegalie-Virus	10 (2,7)	14 (7,3)	0,37 [0,17; 0,81]	0,020
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (8,0)	14 (7,3)	1,10 [0,60; 2,03]	0,791
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,7)	11 (5,7)	0,47 [0,20; 1,08]	0,074

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017

<sup>2)</sup> UE anhand von SOC: RR post-hoc vom pU für das Dossier sowie p-Wert anhand der CSZ-Methode berechnet. Eigene Berechnung des relativen Risikos sowie des p-Werts bei PT anhand des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) bzw. Fischer-Exakt-Test

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

### Abbruch der Einnahme der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse

In *Tabelle 29* sind die UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt.

Es wurden eigene Berechnungen des relativen Risikos durchgeführt. Zu beachten ist, dass der direkte Vergleich der UE zwischen den Behandlungsarmen anhand von rohen, bezüglich der Expositionsdauer unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern verzerrt ist. Es wurden keine Ereignis-Zeit-Analysen vom pU vorgelegt, die auf Grund der moderat unterschiedlichen Expositionszeiten die geeigneteren Methoden dargestellt hätten.

Als UE wurden CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen erfasst, dessen Ergebnisse bereits unter Morbidität (Abschnitt 2.6.3) vorgestellt wurden. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Der Anteil an Patienten, die auf Grund von UE bezogen auf SOC bzw. PT die Einnahme der Studienmedikation abbrechen mussten, war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten, die die Studie abgebrochen haben auf Grund von Infektionen und parasitären Erkrankungen, insbesondere auf Grund von CMV-Infektionen, höher als im Letermovir-Arm (Letermovir vs. Placebo: 8,6 % vs. 42,7 %).

*Tabelle 29: UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten mit Inzidenz  $\geq 1$  % in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up; ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>3)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir-Arm</b> <b>N=373</b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo-Arm</b> <b>N=192</b> <i>n (%)</i>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>1)</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>1)</sup></b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (1,6)	1 (0,5)	2,43 [0,50; 11,70]	0,323
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (2,9)	4 (2,1)	1,42 [0,46; 4,39]	0,616
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,8)	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89]	0,848
Leberkrankheit mit Venenokklusion	2 (0,5)	2 (1,0)	n.b. <sup>2)</sup>	n.b. <sup>2)</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	4 (1,1)	2 (1,0)	1,03 [0,19; 5,62]	> 0,999
Graft-versus-Host Disease	3 (0,8)	2 (1,0)	n.b. <sup>2)</sup>	n.b. <sup>2)</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (8,6)	82 (42,7)	0,20 [0,14; 0,29]	< 0,001
Zytomegalievirus-Infektion	23 (6,2)	76 (39,6)	0,16 [0,10; 0,24]	< 0,0001
Septischer Schock	1 (0,3)	2 (1,0)	n.b. <sup>2)</sup>	n.b. <sup>2)</sup>
Untersuchungen	3 (0,8)	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89]	0,848
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,3)	3 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55]	0,879
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie	4 (1,1)	1 (0,5)	n.b. <sup>2)</sup>	n.b. <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> UE anhand von SOC: RR post-hoc vom pU für das Dossier sowie p-Wert anhand der CSZ-Methode berechnet. Eigene Berechnung des relativen Risikos sowie des p-Werts bei PT anhand des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) bzw. Fischer-Exakt-Test

<sup>2)</sup> Effektschätzer wurde auf Grund geringer Fallzahl nicht berechnet

<sup>3)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

### UE nach Schweregrad

Im Studienbericht werden UE bezogen auf PT mit Schweregradeinteilung zu Woche 16 angegeben (Tabelle 30). Angaben zu UE bezogen auf SOC konnten nicht identifiziert werden.

Als UE wurden CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen erfasst, dessen Ergebnisse bereits unter Morbidität (Abschnitt 2.6.3) vorgestellt wurden. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Es wurden keine Ereignis-Zeit-Analysen vom pU vorgelegt, die auf Grund der unterschiedlichen Expositionszeiten die geeigneteren Methoden dargestellt hätten. Es wurden eigene Berechnungen der relativen Risiken durchgeführt. Diese Ergebnisse sind auf Grund der oben genannten Limitation verzerrt.

Der Anteil an Patienten mit schweren UE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Placebo-Arm konnte ein höherer Anteil an Patienten mit akuter Nierenschädigung identifiziert werden (Letermovir vs. Placebo: 1,3 % vs. 4,2 %; RR: 0,32; 95%-KI: [0,11; 0,97]; p-Wert: 0,034). Die Ereignisraten in beiden Behandlungsarmen waren gering.

*Tabelle 30: Schwere UE, mit einer Inzidenz  $\geq 2$  % in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase bezogen auf PT (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up ; ASaT-Population)*

MK-8228-001 <sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Letermovir- Arm N=373 n (%)	Placebo-Arm N=192 n (%)	Relatives Risiko/ [95%-KI] <sup>2)</sup>	p-Wert <sup>2)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k.A.	k.A.	-	-
Febrile Neutropenie	6 (1,6)	4 (2,1)	0,77 [0,22; 2,70]	0,741
Thrombozytopenie	10 (2,7)	2 (1,0)	2,57 [0,57; 11,63]	0,355
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k.A.	k.A.	-	-
Pyrexie	10 (2,7)	2 (1,0)	2,57 [0,57; 11,63]	0,355
Erkrankungen des Immunsystems	k.A.	k.A.	-	-
Graft-versus-Host Disease	36 (9,7)	16 (8,3)	1,16 [0,66; 2,03]	0,608
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k.A.	k.A.	-	-
Zytomegalievirus	8 (2,1)	8 (4,2)	0,51 [0,20; 1,35]	0,170
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k.A.	k.A.	-	-
Akutes Nierenversagen	5 (1,3)	8 (4,2)	0,32 [0,11; 0,97]	0,034

<sup>1)</sup> Datenschnitt für den Studienbericht zu Woche 24: 12. September 2016

<sup>2)</sup> Eigene Berechnung des relativen Risikos sowie des p-Werts bei PT anhand des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) bzw. Fischer-Exakt-Test bei geringer Ereigniszahl

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k.A.= keine Angaben

#### A priori definierte UE von Interesse

Es wurden a priori folgende UE vom pU als UE von Interesse definiert, die nicht spezifisch für Letermovir waren: Erhöhte Werte von Leberfunktionstest: Letermovir-Arm: 8 (2,1 %) sowie Placebo-Arm: 3 (1,6 %) und Überdosierungen: Ein Patient nahm aus Versehen 2 Tabletten, die Kriterien einer Überdosierung waren aber nicht erfüllt.

### Im Studienbericht identifizierte UE mit Imbalancen

A priori war die Berechnung der Behandlungsdifferenz sowie 95%-KI für Tier-2-UE geplant. Der pU schreibt im Studienbericht, dass die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle zur Untersuchung möglicher Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen und um durch ergänzende Analysen Imbalancen zu identifizieren, berechnet wurden. Falls das Konfidenzintervall die Null nicht ausschloss, wurde von einer höheren oder niedrigeren Inzidenz des UE im Vergleich zu Placebo ausgegangen. Eine numerisch höhere oder niedrigere Inzidenz gegenüber Placebo lag vor, falls das 95%-Konfidenzintervall die 0 umschloss oder auf Grund geringer Ereignisrate keine 95%-KI berechnet wurden.

Im Dossier wurden für UE bezogen auf SOC die relativen Risiken (+ 95%-KI) sowie der zweiseitige p-Wert (anhand des CSZ-Methode) berechnet.

- SOC: kardiologische Ereignisse (weitere Angaben siehe im weiteren Verlauf des Texts)
- SOC: Ohr- und Labyrinth-Erkrankungen Letermovir vs. Placebo: 4,6 % vs. 1,6 %; RR: 2,92, 95%-KI [0,87; 9,83], p-Wert: 0,070)
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems (3,2 % vs. 0,0 %; RR: 4,69; 95%-KI: [1,40; 15,66]; p: 0,012). Auf PT-Ebene konnte kein Ereignis (> 1 %) identifiziert werden.
- SOC: Gefäßserkrankungen (19,3 % vs. 22,9 %; RR: 0,84; 95%-KI: [0,60; 1,17]; p-Wert: 0,407)
- PT: Verschwommenes Sehen (Letermovir-Arm: 2,9 % vs. Placebo-Arm: 0,5 %), Myalgie (5,4 % vs. 1,6 %), Dyspnoe (8,6 % vs. 3,1 %), Hyperkaliämie (7,2 % vs. 2,6 %)

Folgende UE wurden post-hoc als UE von besonderem Interesse identifiziert und Standardised MEDRA Query (SMQ) erstellt:

- Kardiologische Ereignisse
- Akutes Nierenversagen
- Arzneimittel-assoziierte hepatische Störungen
- Hypersensitivität
- Gastrointestinale nicht-spezifische Entzündungen und dysfunktionale Bedingungen
- Hämatopoetische Zytopenie.

Es konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die oben genannten UE identifiziert werden. Kardiologische Ereignisse wurden bei den post-hoc identifizierten UE beschrieben.

### Kardiologische Ereignisse

Bezogen auf SOC wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim UE kardiologische Erkrankungen zuungunsten von Letermovir identifiziert (Letermovir vs. Placebo: 13,1 % vs. 6,8 %). Das Hazard Ratio (berechnet für das Dossier anhand Cox-Proportional-Hazard-Modell) betrug 1,81 (95%-KI: 0,98; 3,34) mit einem zweiseitigen p-Wert (berechnet anhand des Wald-Tests) von 0,058. Auch konnte ein numerischer Nachteil zuungunsten von Letermovir bei SUE bezogen auf SOC identifiziert werden (1,6 % vs. 0,5 %).

Bezogen auf PT-Ebene in der ASaT-Population traten folgende UE ( $\geq 1$  %) im Letermovir-Arm während der Behandlungsphase auf: Vorhofflimmern (3,5 %), Vorhofflattern (1,1 %), Herzinsuffizienz (1,3 %), Sinustachykardie (1,1 %), Tachykardie (4,6 %) sowie im Placebo-Arm: Vorhofflimmern (1,0 %), Sinustachykardie (1,6 %), Tachykardie (2,1 %).

### Im Dossier als UE von Interesse beschrieben: Psychiatrische Erkrankungen

Der Anteil an Patienten mit UE bezogen auf SOC war im Letermovir-Arm numerisch höher (20,4 % vs. 16,1 %; RR: 1,26; 95%-KI: [0,86; 1,84], p=0,268). Bezogen auf SOC wurde gemäß dem pU ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir beim SUE identifiziert (0,0 % vs. 1,6 %; RR: 0,05; 95%-KI: [0,00; 0,57]; p=0,016).

### **Ende der Follow-up-Phase (Woche 48 nach Transplantation)**

Es werden ergänzend die zusammenfassenden UE, SUE (Tabelle 31) und UE sowie SUE auf SOC- und PT-Ebene bis Woche 48 deskriptiv dargestellt.

*Tabelle 31: Zusammenfassung der UE und SUE der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>
UE	367 (98,4)	192 (100,0)
SUE	202 (54,2)	115 (59,9)

<sup>1)</sup> Datenschnitt zum Studienbericht zu Woche 48: 28. Januar 2017

In Tabelle 32 sind die UE bezogen auf SOC und PT zu Woche 48 nach Transplantation dargestellt.

*Tabelle 32: UE mit Inzidenz  $\geq$  15 % der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>
Blut und lymphatisches System	111 (29,8)	60 (31,3)
Erkrankungen des Auges	75 (20,1)	46 (24,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	279 (74,8)	141 (73,4)
Durchfall	110 (29,5)	55 (28,6)
Übelkeit	107 (28,7)	53 (27,6)
Erbrechen	80 (21,4)	35 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	229 (61,4)	114 (59,4)
Peripheres Ödem	60 (16,1)	23 (12,0)
Fieber	92 (24,7)	53 (27,6)
Erkrankungen des Immunsystems	186 (49,9)	107 (55,7)
Graft-versus-Host-Erkrankung	179 (48,0)	99 (51,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	269 (72,1)	148 (77,1)
CMV-Infektionen	65 (17,4)	91 (47,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (13,9)	36 (18,8)
Untersuchungen	148 (39,7)	67 (34,9)



<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir</b> <b>N=373</b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo</b> <b>N=192</b> <i>n (%)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	146 (39,1)	75 (39,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	136 (36,5)	73 (38,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	69 (18,5)	36 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	153 (41,0)	82 (42,7)
Kopfschmerz	60 (16,1)	24 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	82 (22,0)	34 (17,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	94 (25,2)	57 (29,7)
Akute Nierenschädigung	41 (11,0)	29 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	167 (44,8)	86 (44,8)
Husten	62 (16,6)	27 (14,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	198 (53,1)	97 (50,5)
Ausschlag	90 (24,1)	51 (26,6)
Gefäßerkrankungen	81 (21,7)	49 (25,5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt: 24. Januar 2017 (Dossier)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

In Tabelle 33 sind die SUE bezogen auf SOC und PT bis Woche 48 dargestellt.

*Tabelle 33: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  der MK-8228-001-Studie zu Woche 48 nach Transplantation (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	<b>Letermovir-Arm</b> <b>N=373</b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo-Arm</b> <b>N=192</b> <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (5,1)	6 (3,1)
Erkrankungen des Immunsystems	46 (12,3)	31 (16,1)
Graft-versus-Host Disease	45 (12,1)	29 (15,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (26,5)	52 (27,1)
Zytomegalie-Virus	14 (3,8)	15 (7,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2,4)	11 (5,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55 (14,7)	30 (15,6)
Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie	23 (6,2)	17 (8,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,5)	14 (7,3)

<sup>1)</sup> Datenschnitt zum Studienbericht zu Woche 48: 28. Januar 2017

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Die vom pU im Studienbericht post-hoc analysierten UE, bei denen Imbalancen festgestellt wurden, waren zu Woche 48 vergleichbar mit Woche 16 nach Transplantation. Dazu gehören kardiologische Ereignisse, Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths, psychiatrische Erkrankungen, erhöhte Kalium-Werte, verschwommenes Sehen, Dyspnoe.

## 2.6.6 Subgruppen

### Ergebnisse der im Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen

Sowohl für die a priori definierte Subgruppenanalyse des primären Endpunkts als auch für die weiteren post-hoc durchgeführten Analysen konnten keine groben Hinweise auf mögliche Effektmodifikation der Merkmale identifiziert werden. Die 95%-Konfidenzintervalle der berechneten Behandlungsdifferenzen überlappten sich zu den a priori und post-hoc definierten Subgruppen. Hierzu gehören auch Subgruppenanalysen anhand der Region (Lateinamerika vs. Asien-Pazifik vs. Europa vs. Nordamerika), CMV-Risikogruppe (hoch vs. niedrig).

Auch zwischen dem NC=F- und dem DAO-Ansatz konnten keine Unterschiede identifiziert werden.

Im Studienbericht wurde die Behandlungsdifferenz (+ 95%-KI) anhand der Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Risikogruppen für jede Subgruppe berichtet sowie Forest Plots erstellt, sofern die Anzahl an Patienten mindestens 20 in der Letermovir-Gruppe und/oder mindestens 10 Personen in der Placebo-Gruppe betrug. Es konnten für den Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion Subgruppenanalysen anhand der Patientencharakteristika und Risikostratifizierung zu Woche 14 und 24 für die FAS-Population mit NC=F- und DAO-Ansatz identifiziert werden. Es wurden für eine grobe orientierende Einschätzung die Konfidenzintervalle der berechneten Behandlungsdifferenzen auf (Nicht-)Überlappungen untersucht.

Für den primären Endpunkt waren a priori Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, CMV-Risikogruppe, Hautfarbe geplant und im Studienbericht auch dargestellt. Post-hoc durchgeführt wurden Analysen u. a. zu Region (Amerika, Europa, Asien-Pazifik, andere), CMV-Risikomerkmale, Letermovir-Dosierung, Serostatus des Spenders, Gewicht, Zeit zwischen Transplantation und Randomisierung, Einsatz von ATG, Einsatz von Immunsuppressiva, Konditionierungsregime (Details siehe Subgruppenanalyse in Abschnitt 2.4.)

Für die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte wurden keine Effektschätzer mit 95%-KI berechnet, weshalb auf eine Darstellung dieser verzichtet wurde. Für andere Endpunkte, wie CMV-Organerkrankungen und Einleiten einer PET konnten keine Subgruppenanalysen identifiziert werden.

### Im Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse für die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte

Im Dossier wurden für alle vom pU als patientenrelevant definierten Endpunkte von den a priori geplanten Subgruppenanalysen folgende zu Woche 48 durchgeführt: CMV-Risikogruppe, Alter, Geschlecht, und von den post-hoc definierten: geographische Region (Deutschland vs. restliche Länder), Dosierung und Serostatus des Spenders. Weitere Subgruppenanalysen konnten nicht identifiziert werden, wie beispielsweise für die einzelnen CMV-Risikofaktoren. Es wurden im Dossier nur die Subgruppen der patientenrelevanten Endpunkte diskutiert, bei denen jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste. Es wurde sowohl ein p-Wert für Interaktionen,  $I^2$  als Heterogenitätsmaß als auch RR (95%-KI) bzw. Peto-Odds Ratios berechnet.

In der Nutzenbewertung werden signifikante Unterschiede anhand des Interaktionstests für die Endpunkte klinisch bedeutsame CMV-Infektion, Gesamtmortalität, GvHD, SUE mit mindestens 10 Ereignissen dargestellt (Tabelle 34). Die Endpunkte Gesamtmortalität, klinisch bedeutsame CMV-Infektion und GvHD und SUE deuten für das Geschlecht mögliche Modifikationen des Behandlungseffektes an.

Es konnten für die Endpunkte CMV-Organerkrankungen, Einleiten einer PET, opportunistische bakterielle und Pilzinfektionen, Re-Hospitalisierung auf Grund einer CMV-Reaktivierung/Erkrankung, UE, Abbruch der Einnahme der Studienmedikation auf Grund von UE keine Hinweise auf Modifikationen des Behandlungseffektes hinsichtlich des Alters, der Region (Deutschland vs. restliche Länder), CMV-Risikogruppe, Dosierung und Serostatus des Patienten identifiziert werden.

*Tabelle 34: Subgruppenanalyse im Dossier in Abhängigkeit des Geschlechts der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)*

MK-8228-001	Letermovir N=325 n (%)		Placebo N=170 n (%)		Letermovir vs. Placebo		p-Wert für Interaktion en Test (I <sup>2</sup> )
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>1)</sup>	p-Wert <sup>2)</sup>	
<b>Woche 48 nach Transplantation</b>							
<b>Gesamtmortalität</b>							
Männlich	176	41 (23,3)	104	22 (21,2)	1,09 [0,69; 1,72]	0,706	0,024 (80,37 %)
Weiblich	149	20 (13,4)	66	18 (27,3)	0,47 [0,27; 0,83]	0,009	
<b>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</b>							
Männlich	176	72 (40,9)	104	58 (55,8)	0,72 [0,56; 0,92]	0,009	0,043 (75,62 %)
Weiblich	149	50 (33,6)	66	45 (68,2)	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001	
<b>GvHD (akut und chronisch)</b>							
Männlich	176	110 (62,5)	104	58 (55,8)	1,12 [0,91; 1,38]	0,270	0,022 (80,9 %)
Weiblich	149	80 (53,7)	66	45 (68,2)	0,79 [0,63; 0,98]	0,036	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>3)</sup></b>							
Männlich	211	104 (49,3)	116	45 (38,8)	1,27 [0,97; 1,66]	0,071	< 0,001 (92,84 %)
Weiblich	162	62 (38,3)	76	47 (61,8)	0,62 [0,48; 0,81]	0,001	

<sup>1)</sup> Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter Subgruppe

<sup>2)</sup> Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

<sup>3)</sup> Werte zu Woche 16 nach Transplantation

### **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Letermovir**

Letermovir ist indiziert zur CMV-Prophylaxe bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation. Gemäß den Ein- und Ausschlussgründen der pivotalen Zulassungsstudie konnten nur Patienten, die ihre erste allogene Stammzelltransplantation erhalten sollten, an der Studie teilnehmen, wodurch nicht alle Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation umfasst waren.

Es wurden Patienten mit Schwerpunkt auf leukämischen Grunderkrankungen eingeschlossen. Aus Deutschland nahmen 6,5 % im Letermovir-Arm sowie 5,9 % im Placebo-Arm an der Studie teil. Obwohl der Anteil der an der Studie teilnehmenden Patienten aus Deutschland gering war, war der Anteil an teilnehmenden Patienten aus Europa (ca. 50 %) und Nordamerika (40 %) hoch. Von einer Übertragbarkeit der Patientenpopulation auf Deutschland kann ausgegangen werden.

Es wird im EPAR darauf hingewiesen, dass nur eine begrenzte Anzahl an Patienten > 65 Jahren (n=55) bzw. ein Patient > 75 in die Studie eingeschlossen wurde. Da Letermovir ein virales pharmakologisches Ziel hat, sollte sich die pharmakologische Wirksamkeit bei älteren Patienten nicht unterscheiden, sofern die Exposition vergleichbar ist [6].

#### **3.2 Design und Methodik der Studie**

Bei der Zulassungsstudie MK-8228-001 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign mit zwei Behandlungsgruppen. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir im Vergleich zu Placebo zur Prophylaxe einer CMV-Infektion/Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern nach einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht. Die Patienten wurden stratifiziert nach CMV-Risikogruppen und Studienzentrum 2:1 in den Interventions-Arm (N=376) und Placebo-Arm (N=194) randomisiert.

Abweichend vom ITT-Prinzip wurde für die primäre Analyse (bis auf Sicherheitsendpunkte) die FAS-Population (Letermovir-Arm: n=325 und Placebo-Arm: n=170) herangezogen. Es handelt sich hierbei um Patienten, die mindestens eine Dosis Letermovir erhalten haben und für die zum Behandlungsbeginn ein negatives CMV-Virämie-Ergebnis vorlag. In der Nutzenbewertung wird dem pU bei der Darstellung der Ergebnisse anhand der FAS-Population (= 86 % aller randomisierten Patienten) gefolgt, da es sich bei der Behandlung um die Vorbeugung einer CMV-Reaktivierung/Erkrankung handelt und hierfür ein negatives CMV-Virämie-PCR-Testergebnis zu Behandlungsbeginn vorliegen sollte. Bereits bei der Fallzahlplanung wurde bei ca. 15 % der Patienten ein mögliches CMV-positives Testergebnis zum Behandlungsbeginn berücksichtigt.

Die Studiencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen als auch zwischen der FAS- und ASaT-Population (= alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben) waren vergleichbar. Der Prüfarzt konnte mit der Prophylaxe bis zu 28 Tage nach Transplantation beginnen. Ca. 60 % der Patienten erhielten die Studienmedikation innerhalb der ersten 2 Wochen. Die Verteilung der Patienten mit späterem Beginn der CMV-Prophylaxe war in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

Bei ca. 5 % der Patienten wurde anhand falscher Eingaben ins IVRS eine falsche Stratifizierung der Patienten vorgenommen. Da sowohl die primäre Analyse des primären Endpunkts mit den korrigierten Werten als auch die Sensitivitätsanalyse mit den Originaleinträgen vergleichbar waren, kann von einem geringen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Die Fallzahlplanung und statistische Analysen sind im SAP dargelegt. Beim primären Endpunkt (klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24) wurde ein einseitiger p-Wert  $\leq 0,0249$  festgelegt, um eine statistische Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo nachzuweisen. Die einseitige Testung für den primären Endpunkt wurde mit der Überlegenheit von Letermovir gegenüber Placebo in einer Phase-II-Studie sowie der Literatur begründet.

Für den Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 als auch zu Woche 24 sowie für die Endpunkte Einleiten einer PET (Woche 14 und 24 nach Transplantation) und CMV-Organerkrankungen (Woche 14, 24 und 48 nach Transplantation) wurde die Behandlungsdifferenz sowie ein einseitiger p-Wert anhand der stratum-adjustierten Mantel-Haenszel-Methode mit Risikogruppe als Stratum berechnet. Da viele Endpunkte nur explorativ erfasst wurden, wurden viele Analysemethoden post-hoc definiert. Im Gegensatz zur statistischen Analyse des kombinierten Endpunkts wurde bei den anderen Endpunkten ein zweiseitiger p-Wert angegeben. Anders als im Studienbericht wurde im Dossier ein zweiseitiger Wald-Test, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe, für den primären Endpunkt als auch für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte angegeben sowie das relative Risiko und, im Fall von geringen Ereignisraten, das Peto-Odds Ratio berechnet. Ereignis-Zeit-Analysen erfolgten nach dem Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe. Für UE zuungunsten von Letermovir sollten, gemäß dem Dossier, Hazard Ratios berechnet werden. Obwohl die Randomisierung der Patienten stratifiziert nach Risikogruppe und Studienzentrum erfolgte, wurde gemäß dem pU auf Grund der hohen Anzahl an Studienzentren (67 Studienzentren in 20 Ländern) nur die Risikogruppe als Stratifizierungsmerkmal bei den statistischen Analysen angewandt.

Als Imputationsmethode wurde der NC=F-Ansatz gewählt, bei dem Studienabbrecher als Versagen in die Analyse eingingen. Gleiches galt für fehlende Daten zu den Untersuchungszeitpunkten. Die Anzahl der Studienabbrecher und die Häufigkeit fehlender Daten war in beiden Gruppen zu den Visiten ähnlich. Ergänzend wurden Sensitivitätsanalysen anhand des DAO-Ansatzes durchgeführt, bei dem fehlende Werte nicht imputiert wurden. Beide Ansätze galten als angemessen für die Durchführung.

Für den kombinierten Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion als auch für Einleiten einer PET war die Datenerhebung nur bis Woche 24 nach Transplantation geplant. Aus dem Zeitplan der Studie geht hervor, dass CMV-DNA-PCR-Tests auch während des Follow-up nach Woche 24 durchgeführt wurden. Es ist deshalb unklar, weshalb die oben genannten Endpunkte nicht zu Woche 48, zumal Daten für den Endpunkt CMV-Organerkrankung auch zu Woche 48 als explorativer Endpunkt gesammelt wurden.

Im Rahmen einer Post-Studie wurden nachträglich Informationen zum Überlebensstatus bis Woche 48 von Patienten, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, gesammelt. Es konnten in den eingereichten Unterlagen des pU als auch im Dossier keine weiteren Informationen über die Anzahl der kontaktierten Personen bzw. Vollständigkeit der Daten identifiziert werden. Informationen konnten im statistischen Review der FDA identifiziert werden. So wird berichtet, dass der pU in den für die FDA eingereichten Unterlagen für 11 der 87 ausgeschiedenen Patienten den Überlebensstatus angegeben hatte. Diese Patienten waren verstorben. Von den verbleibenden 76

Patienten konnte im Rahmen der Post-Studie von 58 der 76 Patienten der Überlebensstatus ermittelt werden. Als Grund für die unvollständige Erhebung des Überlebensstatus in der Post-Studie wurden rechtliche Gründe in den Ländern angegeben, da die Patienten die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatten [19].

### **Studiencharakteristika**

Die Studiencharakteristika waren überwiegend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil an Patienten mit Engraftment war im Letermovir-Arm geringer als im Placebo-Arm (Letermovir vs. Placebo: 31,4 % vs. 26,5 %) sowie der Anteil an Hochrisiko-Patienten (32,4 % vs. 28,1 %). Im Detail war der Anteil an Patienten (Unterschied > 10 %) mit haploidentischen Spendern im Letermovir-Arm höher als im Placebo-Arm (49,9 % vs. 38,9 %), während der Anteil an Patienten mit Nabelschnurblut als Stammzellquelle im Letermovir-Arm geringer war (9,9 % vs. 20,4 %). Die Risikostratifizierung im Detail konnte nur für die ASaT-Population, aber nicht für die FAS-Population identifiziert werden.

Einige weitere geringe Imbalancen traten auf. So wurden u. a. mehr Frauen und mehr Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe in den Letermovir-Arm als im Placebo-Arm eingeschlossen. Auch war der Anteil an Patienten, die Valganciclovir und Ganciclovir erhalten haben, das zur Therapie bzw. präemptiven Therapie einer CMV-Infektion/Erkrankung eingesetzt werden sollte, im Letermovir-Arm jeweils um ca. 10 % geringer als im Placebo-Arm.

Während zu Woche 24 Tod als Grund für das Ausscheiden aus der Studie häufiger im Placebo-Arm als im Letermovir-Arm auftrat, war der Anteil an Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu Woche 48 vergleichbar. Studienabbruch allgemein fand zu Woche 24 im Placebo-Arm am häufigsten statt, während zu Woche 48 der Anteil an Studienabbrechern im Placebo-Arm geringer war im Vergleich zum Letermovir-Arm.

### **3.3 Wirksamkeit**

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zur Mortalität (Gesamtmortalität, CMV-assoziierte Mortalität) und Morbidität (klinisch bedeutsame CMV-Infektion [primärer Endpunkt zu Woche 24], Rehospitalisierung auf Grund einer CMV-Reaktivierung bzw. -Erkrankung, opportunistische bakterielle und Pilzinfektionen, Graft-versus-Host Disease, EQ-5D-VAS, Engraftment) ein.

Der Endpunkt CMV-assoziierte Mortalität war definiert als die Gesamtmortalität bei Patienten, die den primären Endpunkt erreicht haben. Da der Zusammenhang zwischen dem primären Endpunkt und der Mortalität nicht immer gegeben ist oder zum Teil unklar bleibt, wird in der Nutzenbewertung der Endpunkt nicht als bewertungsrelevant angesehen. So muss das Einleiten einer PET nicht in Zusammenhang mit der Mortalität stehen.

Engraftment wurde definiert als absolute Anzahl an Neutrophilen  $\geq 500/\text{mm}^3$  an drei aufeinander folgenden Tagen. Eine Begründung, weshalb nur die Anzahl an Neutrophilen berücksichtigt wurde, konnte nicht identifiziert werden. In diesem Zusammenhang wird dieser Laborparameter nicht als patientenrelevant angesehen. Ein Nachweis als Surrogatparameter wurde ebenfalls nicht vorgelegt. Hinzu kommen methodische Limitationen auf Grund der Möglichkeit, mit dem Beginn der Studienmedikation erst nach erfolgreichem Engraftment zu beginnen. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Der Endpunkt Re-Hospitalisierung allgemein wird, anders als vom pU angesehen, als patientenrelevant angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt, obwohl Einschränkungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse auf Grund länderspezifischer Unterschiede im Gesundheitssystem und häufiger Einweisungen auf Grund der Grunderkrankung zu beachten sind.

### **Mortalität**

Insgesamt verstarben bis zum Ende der Nachbeobachtung zu Woche 48 im Letermovir-Arm 18,8 % und im Placebo-Arm 23,5 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Nur zu Woche 24 konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo gezeigt werden (Letermovir-Arm: 9,8 % vs. Placebo-Arm: 15,9 %; Wald-Test: p-Wert (zweiseitig): 0,037). Die Ergebnisse werden durch die Post-Studie bestätigt und spiegeln sich bei den Überlebenszeit-Analysen der Post-Studie wider. Zu Woche 48 konnte ein numerischer Vorteil zugunsten von Letermovir gezeigt werden (Woche 48: HR (95 %): 0,79; 95%-KI: [0,55; 1,14]; p-Wert=0,214).

Es handelt sich beim Endpunkt Gesamtmortalität um einen explorativen Endpunkt, bei dem statistische Analysen nicht a priori geplant waren.

### **Morbidität**

#### Klinisch bedeutsame CMV-Infektion

Der kombinierte Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion setzt sich zusammen aus Einleiten einer PET und CMV-Organerkrankung. Als primärer Endpunkt war klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 24 definiert. Sekundärer Endpunkt waren klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 sowie Einleiten einer PET und CMV-Organerkrankung zu Woche 14, Woche 24 und für CMV-Organerkrankung zu Woche 48.

Sowohl zu Woche 14 als auch zu Woche 24 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Letermovir gegenüber Placebo in der FAS-Population anhand des NC=F-Ansatzes für den Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion gezeigt werden (Woche 24: RR: 0,61; 95%-KI: [0,51; 0,74]; Wald-Test: p-Wert (zweiseitig): 0,001). Sensitivitätsanalysen zeigten ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. Ein Vorteil zugunsten Letermovir konnte in der Ereignis-Zeit-Analyse ebenfalls gezeigt werden (Woche 24: HR: 0,29; 95%-KI: [0,21; 0,42], p-Wert (zweiseitig): < 0,001).

Der kombinierte Endpunkt (Woche 24: Letermovir Arm: 17,5 % vs. Placebo-Arm: 41,8 %) setzte sich zum überwiegenden Teil aus dem Endpunkt Einleiten einer PET zusammen (Woche 24: Letermovir-Arm: 16,0 % vs. Placebo-Arm: 40,0 %), während die Häufigkeit eines CMV-Organversagens gering war (Letermovir-Arm: 1,5 % vs. Placebo-Arm: 1,8 %).

Es traten nur wenige CMV-Organerkrankungen in beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten auf; die Unterschiede waren in der FAS-Population mit NC=F-Ansatz nicht signifikant. Die Sensitivitätsanalysen zeigten zum Teil geringfügig andere Ergebnisse. Anhand der FAS-Population mit DAO-Ansatz wurde eine geringere Behandlungsdifferenz berechnet. Das kann durch das Fehlen von Imputationen beim DAO-Ansatz sowie der allgemein geringen Ereignisrate beim Endpunkt erklärt werden.

Es wurden Kriterien und Definitionen einer CMV-Organerkrankung vorgegeben. Diese beruhten zum großen Teil auf u. a. labordiagnostischen Parametern oder auch Biopsien. Nur für einen Teil

der CMV-Organerkrankungen (wie Pneumonie, gastrointestinale CMV-Organerkrankung) wurden Symptome als Kriterien für eine Diagnosestellung genannt.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts PET kann nicht abschließend geklärt werden. So wird eine PET eingeleitet, sofern der Patient asymptomatisch ist, aber ein positives CMV-DNA-PCR-Ergebnis hat. In der Studie wurden für unterschiedliche Zeitpunkte der Studie als auch für Risikopatienten Richtwerte der CMV-DNA-PCR angegeben. Diese galten als Empfehlung, da es keine weltweit einheitlichen Richtwerte gibt. Es war dem Prüfarzt freigegeben, in Abhängigkeit des Risikoprofils und des klinischen Zustandes, eine PET unabhängig der Richtwerte einzuleiten. Ähnlich wie beim kombinierten Endpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Letermovir gegenüber Placebo zu Woche 14 und Woche 24 (Woche 24: Behandlungsdifferenz: -23,3 %; 95%-KI: [-32,3; -14,3]; p-Wert (einseitig): < 0,0001) gezeigt werden. Sensitivitätsanalysen zeigten keine relevanten Unterschiede, allerdings war der Anteil an Patienten im Placebo-Arm mit Einleitung der PET anhand der vom pU angegebenen Richtwerte größer.

### Re-Hospitalisierungen

Bei den Endpunkten Re-Hospitalisierung allgemein und Re-Hospitalisierung auf Grund CMV-Reaktivierung/Erkrankung handelt es sich um explorative Endpunkte, bei denen keine statistische Analyse a priori geplant war. Eine genaue Definition bzw. Angaben zur Operationalisierung einer Re-Hospitalisierung konnten nicht identifiziert werden. So bleibt beispielsweise unklar, ob eine Hospitalisierung bereits als Ereignis gezählt wurde, falls der Patient mit mindestens einer Übernachtung im Krankenhaus blieb, oder ob es ausreichte, wenn der Patient am gleichen Tag entlassen wurde. Die Ergebnisse für Re-Hospitalisierung allgemein können wegen der Wiedereinweisung auf Grund der Grunderkrankung verzerrt sein sowie für beide Endpunkte auf Grund unterschiedlicher länder- bzw. gesundheitssystemspezifischer Gegebenheiten einer multizentrischen Studie.

Re-Hospitalisierungen allgemein fanden im Letermovir-Arm während der Behandlungsphase signifikant weniger häufig statt als im Placebo-Arm, während es im weiteren Studienverlauf zu einem numerischen Vorteil zugunsten des Letermovir-Arms gab. Im Gegenteil dazu konnte für alle Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied zugunsten Letermovir gegenüber Placebo bei Re-Hospitalisierungen auf Grund CMV-Reaktivierung bzw. -Organerkrankung gezeigt werden. Insgesamt gab es in beiden Armen, insbesondere zu Woche 24 und 48, nur geringe Ereignisraten.

### Opportunistische Infektionen

Bei dem Endpunkt opportunistische Infektionen handelt es sich um einen explorativen Endpunkt, der über UE erfasst wurde bis Woche 16. Nach Woche 16 wurde der Endpunkt als therapie-assoziiertes SUE bzw. als SUE, das zum Tod führte, erfasst. Es gab zusätzlich die Möglichkeit, opportunistische Infektionen während der gesamten Studie im HOA-Modul zu erfassen. Es bleibt unklar, ob der Endpunkt systematisch und valide über die gesamte Studiendauer, insbesondere nach Woche 16, erfasst wurde. Dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu Woche 24 und 48 eingeschränkt.

Es gab keine im Protokoll vorgegebenen Definitionen von opportunistischen Infektionen. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, eine Infektion als opportunistisch nach einer alloHSCT zu definieren. Gemäß Studienbericht wurden alle opportunistischen Infektionen als UE erfasst, auch die, die klinisch nicht relevant seien. Es bleibt unklar, ob damit alle auftretenden Infektionen gemeint sind.



Zu beachten ist die mögliche Doppelzählung der Ereignisse als Endpunkt als auch als UE (siehe Details weiter unten zu Sicherheit).

Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sowohl zwischen Infektionsarten als auch zu den Visiten gefunden werden.

#### Graft-versus-Host Disease

Der Endpunkt GvHD wurde als UE bis Woche 16 erfasst und danach nur als therapie-bedingtes SUE bzw. SUE, das zum Tod führte. Es bestand die Möglichkeit, GvHD während der gesamten Studie im HOA-Modul zu erfassen. Es bleibt unklar, ob der Endpunkt systematisch und valide über die gesamte Studiendauer, insbesondere nach Woche 16, erfasst wurde. Dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse nach Woche 16 eingeschränkt.

Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt. Eine Operationalisierung konnte im Studienprotokoll als auch im SAP nicht identifiziert werden. Lediglich im Studienbericht wurden Angaben zur Stadieneinteilung der akuten GvHD gemacht, wodurch eine abschließende Beurteilung der Operationalisierung nicht möglich war. Eine Einteilung der chronischen GvHD wurde nicht durchgeführt, da gemäß dem pU Klarheit über die prognostische Aussagekraft der Klassifizierungssysteme fehle. Weitere Informationen zu der prognostischen Aussagekraft bzw. eine Auseinandersetzung mit bereits publizierten Klassifizierungssystemen konnte nicht identifiziert werden.

Das Auftreten einer akuten und chronischen GvHD war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

#### EQ-5D-VAS

Die für die Nutzenbewertung eigens berechneten Rücklaufquoten waren < 70 %, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird. Die Rücklaufquoten wurden auf Basis der FAS-Population abzüglich der Verstorbenen berechnet. Weitere Gründe, wie beispielsweise das Widerrufen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, konnten nicht für die FAS-Population identifiziert werden. Es wurde die Anzahl an Patienten, für die Daten zur Berechnung des EQ-5D-VAS-Scores aus dem Ergebnisteil des Studienberichts zur Verfügung standen, herangezogen.

Die vom pU im Dossier angegebenen Rücklaufquoten konnten nicht nachvollzogen werden. Es bleibt unklar, wie die Anzahl derjenigen Patienten, die zu dem Zeitpunkt der Erfassung in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen, berechnet wurden. Es wurden im Dossier nur Prozentangaben der Rücklaufquoten identifiziert. Auch im Studienbericht fanden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl an Patienten, für die Daten zur Analyse zur Verfügung standen.

#### Subgruppenanalyse

Im Dossier werden die post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen für vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte zu Woche 48 dargestellt. Die Subgruppenanalyse im Dossier deutet zu Woche 48 nach Transplantation eine Effektmodifikation bei den Endpunkten Gesamtmortalität (p-Wert für Interaktion: 0,024), klinisch bedeutsame CMV-Infektion (p-Wert: 0,043), GvHD (p-Wert: 0,022) und SUE (p-Wert: < 0,001, Details siehe Abschnitt zur Sicherheit) an. So war der Anteil an weiblichen verstorbenen Patienten sowie an weiblichen an GvHD erkrankten Patienten signifikant geringer als bei Männern, während es bei klinisch bedeutsamen

CMV-Infektionen sowohl bei Männern und Frauen zu einem signifikant geringeren Anteil an Infektionen unter Letermovir-Behandlung kam. Zu beachten ist eine Imbalance beim Geschlecht zu Baseline. So war der Anteil an Frauen im Vergleich zu Männern im Placebo-Arm deutlich geringer (Frauen: 38,8 % vs. Männer: 61,2 %), während die Verteilung im Letermovir-Arm ausgeglichener war (45,8 % vs. 54,2 %).

Es konnten keine weiteren Hinweise auf Unterschiede in anderen Subgruppen, wie beispielsweise nach Region oder CMV-Risikogruppe, in den für das Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen identifiziert werden.

Im Studienbericht wurden stratum-adjustierte Behandlungsdifferenzen nach der CSZ-Methode und 95%-Konfidenzintervalle berechnet, allerdings kein Interaktionstest durchgeführt. Auf Grund der Überlappung der Konfidenzintervalle konnten keine Hinweise auf Effektmodifikationen des Endpunkts klinisch bedeutsame CMV-Infektion zu Woche 14 und 24 identifiziert werden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Der kombinierte primäre Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion zeigte zu Woche 14 (Behandlungsende) und Woche 24 (primärer Endpunkt) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Letermovir gegenüber Placebo auf. Der Endpunkt setzte sich hauptsächlich aus dem Endpunkt Einleiten einer PET zusammen, der ebenfalls zu allen Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letermovir zeigte. Die Patientenrelevanz des Endpunkts bleibt unklar. Es handelt sich um einen Endpunkt, der u. a. auf Grundlage der CMV-DANN-PCR-Richtwerte und des klinischen Zustands des Patienten beruht. Der Endpunkt CMV-Organerkrankungen trat in beiden Behandlungsgruppen selten auf, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Die Operationalisierung von einigen CMV-Organerkrankungen beruhte nicht auf Symptomen, sondern u. a. nur auf labordiagnostischen Verfahren oder auch Biopsien.

Es konnte insbesondere zu Woche 14 eine geringe Wiedereinweisung ins Krankenhaus allgemein als auch auf Grund einer CMV-Reaktivierung gezeigt werden. Im weiteren Verlauf kam es zu einem numerischen Vorteil der allgemeinen Re-Hospitalisierungsrate, während der statistisch signifikante Vorteil von Letermovir bei Re-Hospitalisierungen auf Grund von CMV-Reaktivierungen/Erkrankungen auch zur Visite von Woche 48 beobachtet werden konnte. Zu beachten sind die eingeschränkte Aussagekraft des Endpunkts Re-Hospitalisierung allgemein auf Grund möglicher Wiedereinweisungen auf Grund der Grunderkrankung sowie für beide Endpunkte wegen möglicher Unterschiede in gesundheitssystemspezifischen Kriterien der multizentrischen Studie.

Für die Endpunkte opportunistische Infektionen und GvHD konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Bei opportunistischen Pilzinfektionen zu Woche 14 war der Anteil an Patienten im Letermovir-Arm numerisch höher. Allerdings war der Anteil der Patienten in beiden Armen insgesamt gering (< 7 %). Auf Grund einer unklaren Operationalisierung beider Endpunkte ist die Aussagekraft der Ergebnisse insbesondere zu Woche 24 und 48 eingeschränkt.

Da die Rücklaufquoten nicht erfüllt waren, wurde auf eine Ergebnisdarstellung des EQ-5D-VAS-Scores verzichtet.

### 3.4 Lebensqualität

#### FACT-BMTS

Die Lebensqualität wurde anhand der FACT-BMTS erfasst. Die für die Nutzenbewertung eigens berechneten Rücklaufquoten betragen  $< 70\%$ , weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird. Die Rücklaufquoten wurden auf Basis der FAS-Population abzüglich Todesfälle berechnet. Weitere Gründe, wie beispielsweise das Widerrufen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, konnten nicht für die FAS-Population identifiziert werden. Es wurde die Anzahl an Patienten, für die Daten zur Berechnung des FACT-BMT-Gesamtscores aus dem Ergebnisteil des Studienberichts zur Verfügung standen, herangezogen.

Die vom pU im Dossier angegebenen Rücklaufquoten konnten nicht nachvollzogen werden. Es bleibt unklar, wie die Anzahl derjenigen Patienten, die zu dem Zeitpunkt der Erfassung in der Lage waren, den Fragebogen auszufüllen, berechnet wurden. Es wurden im Dossier nur Prozentangaben der Rücklaufquoten gegeben. Auch im Studienbericht fanden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl an Patienten, für die Daten zur Analyse zur Verfügung standen.

### 3.5 Sicherheit

Für die Sicherheitsendpunkte wurden die Daten zu Woche 16 (Behandlungsende + ~2 Wochen nach Transplantation) der ASaT-Population herangezogen. Der pU hat für das Dossier relative Risiken bzw. Peto-Odds Ratios bei sehr geringen Ereignisraten von  $< 1\%$  bzw.  $> 99\%$  (inklusive 95%-KI) berechnet. Eine Verzerrung zuungunsten von Letemovir kann nicht ausgeschlossen werden da sich die Expositionszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen, gemäß dem pU, um ca. 25 % unterscheiden. Die moderat kürzere Expositionsdauer im Placebo-Arm (Median 56 Tage) beruht auf dem früheren Erreichen des primären Endpunkts im Vergleich zum Letemovir-Arm (Median 82 Tage). Der pU hat für UE zuungunsten von Letemovir ergänzend Hazard Ratios berechnet, für andere Sicherheitsendpunkte fand dies nicht statt.

Bei den Sicherheitsendpunkten wurden folgende Endpunkte, die bereits in Abschnitt 2.6.3 dargestellt wurden, auch unter UE erfasst und dargestellt: CMV-Infektionen, GvHD und opportunistische Infektionen. Angaben zum Umgang mit Doppelzählungen der Ereignisse konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Dies macht die Interpretation der unten gelisteten Ergebnisse schwierig.

Der Anteil an Patienten mit UE und SUE war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen, während im Letemovir-Arm weniger Patienten die Einnahme der Studienmedikation auf Grund SUE und UE abbrechen mussten. Grund war in beiden Fällen der hohe Anteil an Patienten im Placebo-Arm mit CMV-Infektionen (UE: CMV-Infektion: Letemovir vs. Placebo: 6,2 % vs. 39,6 %; p-Wert:  $< 0,0001$ ). Auch bei UE und SUE bezogen auf PT war der Anteil an Patienten mit CMV-Infektionen (bzw. Infektionen und parasitäre Erkrankungen) im Placebo-Arm höher als im Letemovir-Arm.

Im Placebo-Arm trat bei jedem Patienten ein UE auf (100 %), im Letemovir-Arm bei 97,9 % der Patienten. Die häufigsten UE auf SOC-Ebene ( $\geq 5\%$ ) waren in beiden Behandlungsarmen gastrointestinale Erkrankungen (Letemovir vs. Placebo: 71,8 % vs. 69,3 %; p-Wert: 0,616), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (64,6 % vs. 71,9 %; p-Wert: 0,086), allgemeine

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (57,9 % vs. 53,1 %; p-Wert; 0,323) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (50,7 % vs. 44,3 %, p-Wert: 0,323). Bezogen auf PT traten folgende UE in beiden Armen häufig ( $\geq 30$  %): Graft-versus-Host Disease (39,9 % vs. 39,1 %; p-Wert: 0,839) und im Placebo-Arm CMV Infektionen (8,0 % vs. 45,8 %; p-Wert:  $< 0,0001$ ).

Der Anteil an SUE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (44,5 % vs. 47,9 %). Folgende SUE bezogen auf SOC traten häufig ( $\geq 5$  %) auf: Erkrankungen des Immunsystems (Letermovir vs. Placebo: 12,3 % vs. 16,1 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (5,1 % vs. 3,1 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (2,4 % vs. 5,7 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (3,5 % vs. 7,3 %). Bezogen auf PT traten folgende UE häufig ( $\geq 5$  %) auf: Graft-versus-Host-Krankheit (9,9 % vs. 10,4 %), CMV-Infektion (2,7 % vs. 7,3 %).

Der Anteil an schweren UE war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, lediglich im Placebo-Arm traten mehr akute Nierenschädigungen auf: Letermovir vs. Placebo: 1,3 % vs. 4,2 %; RR: 0,32; 95%-KI: [0,11; 0,97]; p-Wert: 0,034). Allerdings war die Anzahl an Patienten in beiden Behandlungsgruppen gering.

Der pU hat im Studienprotokoll UE von Interesse definiert, die nicht spezifisch für Letermovir waren: erhöhte Werte von Leberfunktionstests und Überdosierungen. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert werden.

A priori war die Berechnung für Tier-2-UE der Behandlungsdifferenz sowie 95%-KI geplant. Der pU schreibt im Studienbericht, dass die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle zur Untersuchung möglicher Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen betrachtet wurden und um durch ergänzende Analysen Imbalancen zu identifizieren. Zusätzlich wurden im Dossier relative Risiken (+ 95%-KI) für die identifizierten UE mit Imbalancen berechnet. Hazard Ratios sollten gemäß Dossier post-hoc für UE zuungunsten von Letermovir berechnet werden. Diese wurden nur für das UE kardiologische Ereignisse berechnet.

Folgende UE bzw. SUE, bei denen der pU anhand der Tier-2-Analyse Imbalancen festgestellt hat, wurden auch von der EMA diskutiert [6]:

- kardiologische Ereignisse (UE bezogen auf SOC: Letermovir vs. Placebo: 12,6 % vs. 6,3 %; HR: 1,81 (95%-KI: [0,98; 3,34], p-Wert: 0,058).

Für das UE kardiologische Ereignisse wurden, gemäß dem EPAR, weiterführende Analysen durchgeführt und ein höherer Anteil an Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen zu Baseline im Letermovir-Arm festgestellt. Eine Analyse eines Interaktionspotentials mit kardiologischer Medikation konnte ebenfalls nicht gezeigt werden [6].

Des Weiteren wurden signifikante Unterschiede für folgendes SUE ermittelt: Erkrankungen des Nervensystems (SUE bezogen auf SOC: 3,2 % vs. 0,0 %; RR: 4,69; 95%-KI: [1,40; 15,66]; p: 0,012). Im Gegensatz zu kardiologischen Ereignissen wurde kein HR angegeben für UE. Für SUE konnte kein HR berechnet werden.

Gemäß dem EPAR wurden auch Kopfschmerzen und Schlafstörungen numerisch häufiger im Letermovir-Arm festgestellt. Insgesamt war der Anteil an UE bzw. SUE in beiden Behandlungsarmen vergleichbar [6].

Von der EMA wurden folgende UE als UE von besonderem Interesse identifiziert: Häufigkeit und Zeit bis zum Engraftment, ausgewählte opportunistische Infektionen (außer CMV-Infektionen), EKG-Ergebnisse sowie Laborwerte für durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung [6]. Die ersten zwei Ereignisse wurden bereits in der Nutzenbewertung entweder als Endpunkt dargestellt bzw. diskutiert. Laborwerte für durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung werden auf Grund unbekannter Patientenrelevanz der Laborwerte nicht dargestellt. Die Ergebnisse für kardiologische Ereignisse wurden bereits dargestellt, weshalb auf die Darstellung der EKG-Ergebnisse verzichtet wird.

### Subgruppenanalyse

Die für das Dossier post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen zu Woche 48 nach Transplantation deutet anhand des Interaktionstests auf eine Modifikation beim Geschlecht beim Endpunkt SUE ( $p < 0,001$ ). Der Anteil an Frauen mit SUE war signifikant geringer im Letermovir-Arm, während bei Männern ein numerisch höherer Anteil an SUE unter Letermovir-Therapie beobachtet werden konnte. Zu beachten ist eine Imbalance beim Geschlecht zu Baseline. So war der Anteil an Frauen im Vergleich zu Männern im Placebo-Arm deutlich geringer (Frauen: 38,8 % vs. Männer: 61,2 %), während die Verteilung im Letermovir-Arm ausgeglichener war (45,8 % vs. 54,2 %). Weitere Hinweise auf Effektmodifikationen konnten im Dossier als auch im Studienbericht nicht identifiziert werden.

Im Studienbericht wurden für UE bezogen auf PT und SOC nur deskriptiv die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse dargestellt, ohne Berechnung von Effektschätzern und 95%-KI.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Das Auftreten von UE, SUE und schweren UE war in der Interventions- und Kontrollgruppe überwiegend vergleichbar. Es zeigten sich im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm ein signifikant höherer Anteil an Erkrankungen des Nervensystems sowie ein numerisch höherer Anteil an kardiologischen Ereignissen. Im Placebo-Arm traten akute Nierenschädigung als SUE und schweres UE häufiger auf als im Letermovir-Arm. Zwar konnte für UE, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, ein signifikanter Vorteil zugunsten Letermovir gezeigt werden, allerdings wurden Ergebnisse zu CMV-Infektionen, die als Kriterium für den Abbruch der Studienmedikationseinnahme definiert wurden, als UE ebenfalls unter dem Endpunkt dargestellt.

Insgesamt ist das höhere Verzerrungspotential auf Grund der um ca. 25 % längeren Expositionszeit im Letermovir-Arm zu beachten. Hazard Ratios als eine geeignete Methode wurden nur für den SOC kardiologische Ereignisse berechnet, während für andere UE, SUE zusammenfassend bzw. auf SOC- und PT-Ebene unadjustierte Effektschätzer berechnet wurden. CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen sowie GvHD wurden sowohl als UE als auch als Morbiditätsendpunkt dargestellt. Es konnten keine Angaben, wie mit einer Doppelzählung umgegangen worden ist, identifiziert werden. Die Interpretation der Ergebnisse ist auf Grund der oben genannten Limitationen schwierig.

## **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu beachten.

Die Behandlung mit Letermovir soll durch einen Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrungen in der Behandlung von Patienten verfügt, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Die Ergebnisse der Studie MK-8228-001 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Letermovir ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der MK-8228-001-Studie (FAS-Population)

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
	Woche 14 Behandlungsende	Woche 24	Woche 48	
<b>Mortalität</b>				
<i>Gesamtmortalität</i> <sup>(1)</sup> Letermovir, n/N (%) Placebo, n/N (%) Hazard Ratio [95%-KI] <sup>(2)</sup> ; p-Wert <sup>(3)</sup>	17/325 (5,2) <sup>(14)</sup> 12/170 (7,1) <sup>(14)</sup> k.A. k.A.	40/325 (12,3) 32/170 (18,8) 0,62 [0,39; 0,98] 0,042	76/325 (23,4) 46/170 (27,1) 0,79 [0,55; 1,14] 0,214	↔
<b>Morbidität</b>				
<i>Klinisch bedeutsame CMV-Infektion</i> <sup>(4 6/7/18)</sup> Letermovir, n/N (%) Placebo, n/N (%) RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>(8)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	25/325 (7,7) <sup>(7)</sup> 67/170 (39,4) <sup>(7)</sup> 0,38 [0,29; 0,49] < 0,001	57/325 (17,5) <sup>(5/7)</sup> 71/170 (41,8) <sup>(5/7)</sup> 0,61 [0,51; 0,74] <sup>(5)</sup> < 0,001 <sup>(5)</sup>	k.A.	↑↑
<i>CMV-Organerkrankungen</i> <sup>(6/7)</sup> Letermovir, n/N (%) Placebo, n/N (%) RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>(8)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	1/325 (0,3) <sup>(7)</sup> 2/170 (1,2) <sup>(7)</sup> 0,79 [0,51; 1,23] 0,301	5/325 (1,5) <sup>(7)</sup> 3/170 (1,8) <sup>(7)</sup> 0,79 [0,59; 1,07] 0,135	8/325 (2,5) <sup>(7)</sup> 6/170 (3,5) <sup>(7)</sup> 0,91 [0,72; 1,15] 0,438	↔
<i>Einleiten einer PET</i> <sup>(6/7/18)</sup> Letermovir, n/N (%) Placebo, n/N (%) RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>(8)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	24/325 (7,4) <sup>(7)</sup> 65/170 (38,2) <sup>(7)</sup> 0,38 [0,29; 0,49] < 0,001	52/325 (16,0) <sup>(7)</sup> 68/170 (40,0) <sup>(7)</sup> 0,61 [0,50; 0,74] < 0,001	k.A.	↑↑
<i>Re-Hospitalisierung allgemein</i> Letermovir, n/N (%) <sup>(16/17)</sup> Placebo, n/N (%) RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>(8)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	119/325 (36,6) <sup>(7)</sup> 81/170 (47,6) <sup>(7)</sup> 0,77 [0,62; 0,95] 0,018	160/325 (49,2) <sup>(7)</sup> 94/170 (55,3) <sup>(7)</sup> 0,89 [0,75; 1,06] 0,200	181/325 (55,7) <sup>(7)</sup> 103/170 (60,6) <sup>(7)</sup> 0,92 [0,79; 1,07] 0,297	↔
<i>Re-Hospitalisierung wegen CMV-Reaktivierung/Erkrankung</i> <sup>(16)</sup> Letermovir, n/N (%) Placebo, n/N (%) RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>(8)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	2/325 (0,6) 12/170 (7,1) 0,10 [0,03; 0,32] < 0,001	9/325 (2,8) 13/170 (7,6) 0,37 [0,16; 0,85] 0,020	10/325 (3,1) 15/170 (8,8) 0,35 [0,16; 0,77] 0,009	↑

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
<i>Opportunistische bakterielle Infektionen</i>				
Letermovir, n/N (%)	67/325 (20,6)	72/325 (22,2)	97/325 (29,8)	↔
Placebo, n/N (%)	34/170 (20,0)	38/170 (22,4)	45/170 (26,5)	
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	1,03 [0,71; 1,49]	0,99 [0,70; 1,40]	1,13 [0,83; 1,52]	
p-Wert <sup>3)</sup>	0,872	0,960	0,430	
<i>Opportunistische Pilzinfektionen</i>				
Letermovir, n/N (%)	22/325 (6,8)	26/325 (8,0)	34/325 (10,5)	↔
Placebo, n/N (%)	4/170 (2,4)	58/170 (4,7)	20/170 (11,8)	
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	2,88 [1,01; 8,21]	1,70 [0,79; 3,67]	0,89 [0,53; 1,50]	
p-Wert <sup>3)</sup>	0,054	0,169	0,659	
<i>Opportunistische virale Infektionen</i>				
Letermovir, n/N (%)	50/325 (15,4)	52/325 (16,0)	71/325 (21,8)	↔
Placebo, n/N (%)	27/170 (15,9)	28/170 (16,5)	36/170 (21,2)	
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	0,97 [0,63; 1,49]	0,97 [0,64; 1,48]	1,03 [0,72; 1,47]	
p-Wert <sup>3)</sup>	0,885	0,893	0,864	
<i>Graft-versus-Host Disease<sup>9)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	128/325 (39,4)	162/325 (49,8)	190/325 (58,5)	↔
Placebo, n/N (%)	71/170 (41,8)	92/170 (54,1)	103/170 (60,6)	
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	0,93 [0,74; 1,16]	0,92 [0,77; 1,09]	0,97 [0,83; 1,13]	
p-Wert <sup>3)</sup>	0,515	0,333	0,653	
<b>Sicherheit<sup>10)</sup></b>	<b>Woche 16<sup>11)</sup></b>			
<i>UE<sup>12)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	365/373 (97,9)	k.A.	k.A.	
Placebo, n/N (%)	192/192 (100,0)			
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	-			
p-Wert <sup>3)</sup>	-			
<i>Schwere UE<sup>12),13)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	159/373 (42,6)	k.A.	k.A.	n.b.
Placebo, n/N (%)	84/192 (43,8)			
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	0,97 [0,80; 1,19]			
p-Wert <sup>3)</sup>	0,799			
<i>SUE<sup>12),13)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	166/373 (44,5)	k.A.	k.A.	n.b.
Placebo, n/N (%)	92/192 (47,9)			
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	0,93 [0,77; 1,12]			
p-Wert <sup>3)</sup>	0,450			
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation auf Grund von UE<sup>12),13)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	73/373 (19,6)	k.A.	k.A.	n.b.
Placebo, n/N (%)	99/192 (51,6)			
RR/Peto-Odds Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	0,38 [0,30; 0,49]			
p-Wert <sup>3)</sup>	< 0,001			
<i>Kardiologische Ereignisse<sup>15)</sup></i>				
Letermovir, n/N (%)	49/373 (13,1)	k.A.	k.A.	↔



Endpunkt	Ergebnis			Effekt
Placebo, n/N (%)	13/192 (6,8)			
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup>	1,81 [0,98; 3,34]			
p-Wert <sup>3)</sup>	0,058			

- <sup>1)</sup> Post-Studie-Informationen beinhalten auch den Mortalitätsstatus von Patienten, die frühzeitig die Studie abgebrochen haben.
- <sup>2)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch)
- <sup>3)</sup> Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
- <sup>4)</sup> Kombiniertes Endpunkt aus CMV-Organerkrankung und Einleiten einer PET
- <sup>5)</sup> Primärer Endpunkt zu Woche 24 nach Transplantation
- <sup>6)</sup> Für den Endpunkt wurden fehlende Werte nach dem Non-Completer=Failure-(NC=F)-Ansatz ersetzt. Versagen (Failure) war definiert als: Alle Patienten, bei denen eine PET eingeleitet wurde, Patienten, bei denen eine CMV-Organerkrankung auftrat, Studienabbrucher oder Patienten, für die eine Messung zur Visite fehlte.
- <sup>7)</sup> Es wurden nur die Anzahl und der Anteil an Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, dargestellt, nicht aber die für die Imputierungsmethode NC=F definierte Anzahl an Versagen der Prophylaxe
- <sup>8)</sup> Berechnung des Peto-Odds Ratio, wenn Ereignisraten von  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle vorliegen, stratifiziert nach CMV-Risikogruppe (hoch vs. sehr hoch) und präspezifizierter 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.
- <sup>9)</sup> Graft-versus-Host-Erkrankung: akute und chronische GvHD zusammengefasst
- <sup>10)</sup> Berechnet anhand der ASaT-Population
- <sup>11)</sup> Woche 16: Woche 14 (~ Behandlungsende) + 2 Wochen Follow-up
- <sup>12)</sup> Effekt nicht bestimmbar. Als UE wurden auch CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen oder auch GvHD erfasst, die bereits im Abschnitt 2.6.3. zu Morbidität als Endpunkte dargestellt wurden. Es konnten in den Studienunterlagen keine Informationen identifiziert werden, wie mit einer Doppelzählung umgegangen wird.
- <sup>13)</sup> Effekt nicht bestimmbar. CMV-Infektionen wurden als UE miterfasst, obwohl diese bereits bei dem Endpunkt klinisch bedeutsame CMV-Infektion dargestellt wurden. Eine auftretende CMV-Infektion wurde als Kriterium für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation a priori definiert.
- <sup>14)</sup> Ergebnisse aus der Studie MK-8228-001 dargestellt.
- <sup>15)</sup> Kardiologische Ereignisse wurden im EPAR adressiert, da der Anteil an Patienten im Letermovir-Arm höher war als im Placebo-Arm. Weiterführende Analysen zeigten u. a. eine Imbalance zuungunsten von Letermovir bei kardiologischen Vorerkrankungen zu Baseline. Als UE von besonderem Interesse wurden im EPAR verzögertes Engraftment, opportunistische Infektionen, EKGs und Laborwerte für durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung genannt. Engraftment und opportunistische Infektionen wurden in der Nutzenbewertung diskutiert. EKG-Ergebnisse sind thematisch bei kardiologischen Ereignissen dargestellt und Laborwerte für durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung werden nicht als patientenrelevant angesehen.
- <sup>16)</sup> Verzerrungspotential auf Grund länder- bzw. gesundheitspezifischer Unterschiede einer multizentrischen Studie
- <sup>17)</sup> Verzerrungspotential auf Grund Wiedereinweisungen auf Grund der Grunderkrankung
- <sup>18)</sup> Patientenrelevanz des Endpunkts ist unklar

Abkürzungsverzeichnis: k.A.= keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; n.b.= nicht bestimmbar; RR = relatives Risiko

## Referenzen

1. **Boeckh M, Ljungman P.** How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113(23):5711-5719.
2. **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):570-579.
3. **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):2094-2103.
4. **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* 2015;122(5):806-812.
5. **Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al.** Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Prevyomis (Letermovir): European public assessment report EMEA/H/C/004536/0000 [online]. 09.11.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 26.02.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004536/WC500241680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf).
7. **European Medicines Agency (EMA).** Prevyomis (Letermovir): Product information: Annex I-III B EMEA/H/C/004536 [online]. 17.01.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 26.02.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004536/WC500241678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf).
8. **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).** FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) Scoring template. 2017. URL: <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>.
9. **Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al.** Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304.
10. **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):e119-127.
11. **Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al.** National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401 e381.
12. **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):357-368.

13. **Merck Sharp and Dohme.** 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 P001V01 (week 24); clinical study report [unveröffentlicht]. 16.02.2017.
14. **Merck Sharp and Dohme.** 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 P001V02 (week 48); clinical study report [unveröffentlicht]. 05.06.2017.
15. **MSD Sharp and Dohme.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Letermovir (Prevymis): Modul 4A; 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 [unveröffentlicht]. 14.02.2018.
16. **Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al.** Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant 2017;52(6):811-817.
17. **Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A.** Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007;25(5):365-384.
18. **Robert Koch-Institut (RKI).** Zytomegalievirus-Infektion [online]. 02.2018. Berlin (GER): RKI; 2014. [Zugriff: 12.04.2018]. (RKI-Ratgeber). URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Zytomegalievirus.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html).
19. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Letermovir: 209939Orig1s000 / 209940Orig1s000; statistical review(s) [online]. 08.11.2017. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 26.02.2018]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000StatR.pdf).