

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 15. Mai 2018

Datum des Amendments: 12. Juli 2018

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	5
3. Liste der verwendeten Quellen.....	6
3.1 Übersicht der nachgereichten Daten des pU .....	6
4. Ergebnisse.....	7
4.1 Allgemeine Angaben zur Studie .....	7
4.2 Sicherheit.....	7
4.2.1 Unerwünschte Ereignisse (Ereignis-Zeit-Analysen) .....	8
4.2.2 Unerwünschte Ereignisse (nach Ausschluss von Morbiditätspunkten) .....	9
Referenzen .....	14

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten .....	6
Tabelle 2:	Gründe für das Ausscheiden aus der MK-8228-001-Studie bis Woche 48 für die Patienten, bei denen der Überlebensstatus nicht erhoben werden konnte (ASaT-Population) .....	7
Tabelle 3:	Zusammenfassung der UE der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	8
Tabelle 4:	Zusammenfassung der UE der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (FAS-Population) .....	9
Tabelle 5:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	9
Tabelle 6:	Zusammenfassung der UE (nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten) der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	10
Tabelle 7:	UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ (nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte) in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	11
Tabelle 8:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ (nach dem Rausrechnen von Morbiditätsendpunkten) in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	12
Tabelle 9:	Therapieabbruch auf Grund von UE, $\geq 1\%$ (nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten) in einem der Behandlungsarme der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population) .....	13

## Abkürzungsverzeichnis

ASaT	All Subjects as Treated
CMV	Zytomegalievirus (Cytomegalovirus)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1. 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.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14. Februar 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie MK-8228-001 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern einer allogenen Stammzelltransplantation.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen.

## 2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 05. Juni 2018 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung sowie die am 02. Juli 2018 nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Analysen zu den Sicherheitsendpunkten und den Ausschlussgründen aus der Studie für vorzeitig ausgeschiedene Patienten, bei denen der Überlebensstatus nicht ermittelt werden konnte, dargestellt und bewertet.

Auf Anfrage des G-BA hat das pharmazeutische Unternehmen die Abbruchgründe der Studie für die Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus nachgereicht.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte in der Studie MK-8228-001 beruhte auf der All-Subjects-as-Treated-(ASaT)-Population. Diese Ergebnisse wurden in der Nutzenbewertung beschrieben. Das pharmazeutische Unternehmen hat auf Anfrage des G-BA post-hoc die zusammenfassenden unerwünschten Ereignisse (UE) anhand der für die Analyse der Wirksamkeitseindpunkte herangezogenen Full-Analysis-Set-(FAS)-Population dargestellt.

In der Nutzenbewertung wurden für die Sicherheitsendpunkte relative Risiken (RR) dargestellt. Da es im Letermovir-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zu einer insgesamt um ca. 25 % längeren Exposition mit der Prüfmedikation kam, wurde in der Nutzenbewertung die Berechnung von Hazard Ratios (HR) als die geeignetere Methode angesehen [1]. Zusätzlich wurden im Dossier CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen und GvHD sowohl als UE als auch als Morbiditätseindpunkt dargestellt.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pU neue Daten und Analysen zu UE vorgelegt, bei denen die oben genannten Punkte adressiert wurden.

### 3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Letermovir wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme und Anlage des pU zu den unerwünschten Ereignissen vom 05. Juni 2018 [3]
- Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung des pU zu den Abbruchgründen für Patienten ohne Überlebensstatus und Analysen der unerwünschten Ereignisse vom 02. Juli 2018 [2]
- Herstellerdossier zu Letermovir vom 14. Februar 2018 [4]
- Nutzenbewertung zu Letermovir vom 15. Mai 2018 [1]

#### 3.1 Übersicht der nachgereichten Daten des pU

*Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten*

	<b>Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 05. Juni 2018 bzw. 02. Juli 2018</b>	<b>Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15. Mai 2018</b>
<b>Allgemeine Daten</b>  <b>Sicherheit</b> Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch auf Grund von UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruchgründe für Patienten ohne Angaben zum Überlebensstatus</li> <li>• UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE zusammengefasst und auf Systemorganklassen- (SOC)-Ebene für SUE anhand der ASaT-Population (inklusive Morbiditätsendpunkte):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignis-Zeit-Analysen</li> </ul> </li> <li>• Darstellung von UE, SUE und Therapieabbruch auf Grund von UE zusammengefasst anhand der FAS-Population (inklusive Morbiditätsendpunkte):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignis-Zeit-Analysen</li> </ul> </li> <li>• Darstellung von UE, SUE und Therapieabbruch auf Grund von UE nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten (abzüglich von CMV-Virämie/Infektion, opportunistische fungale und bakterielle Infektionen, Graft-versus-Host Disease (GvHD) zusammengefasst und auf SOC-Ebene anhand der ASaT-Population:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR/Peto-Odds Ratio + 95%-KI</li> <li>○ Ereignis-Zeit-Analysen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE zusammengefasst und auf SOC-Ebene anhand der ASaT-Population (inklusive Morbiditätsendpunkte):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RR/Peto-Odds Ratio + 95%-KI</li> </ul> </li> </ul>

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Angaben zur Studie

Im Rahmen einer Post-Studie wurden nachträglich Informationen zum Überlebensstatus bis Woche 48 von Patienten, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, gesammelt. Für 11 der 87 ausgeschiedenen Patienten war der Überlebensstatus bereits bekannt. 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 haben [1].

Auf Anfrage des G-BA wurden für diese verbliebenen 18 Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie nachgereicht (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Gründe für das Ausscheiden aus der MK-8228-001-Studie bis Woche 48 für die Patienten, bei denen der Überlebensstatus nicht erhoben werden konnte (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>
Ausscheiden aus der Studie ohne Erhebung des Überlebensstatus (Gesamt)	14 (3,8)	4 (2,1)
Unerwünschte Ereignisse	1 (0,3)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	2 (0,5)	1 (0,5)
Entscheidung des Prüfarztes	5 (1,3)	1 (0,5)
Entscheidung des Patienten	6 (1,6)	2 (1,0)

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

### 4.2 Sicherheit

Patienten, die mit Letermovir behandelt wurden, hatten eine um ca. 25 % längere Expositionszeit im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm. Im Dossier wurden relative Risiken bzw. Peto-Odds Ratios (+ 95%-KI) dargestellt. Für einzelne UE bezogen auf SOC (wie SOC kardiologische Ereignisse) wurden zusätzlich Ereignis-Zeit-Analysen post-hoc durchgeführt und im Dossier dargestellt. Auf Grund der längeren Expositionszeiten im Letermovir-Arm wurde in der Nutzenbewertung die Auswertung aller Sicherheitsendpunkte anhand von Ereignis-Zeit-Analysen befürwortet. Diese hat der pU in der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Es handelt sich dabei um Ereignisse für alle UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE sowie auf SOC-Ebene für alle UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE.

Die Sicherheitsanalyse sollte anhand der ASaT-Population durchgeführt werden. Sie 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. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte anhand der FAS-Population durchgeführt. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte anhand der FAS-Population weicht vom ITT-Prinzip ab. Die FAS-Population besteht aus 87 % aller 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. Es wurde bereits a priori bei der Fallzahlplanung ein 15%iger Ausschluss von Patienten auf Grund eines positiven CMV-DNA-PCR-Ergebnisses berücksichtigt. Unterschiede in den Studiencharakteristika und in den Sensitivitätsanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten anhand der ASaT-Population gegenüber der FAS-Population konnten nicht identifiziert werden. Eine detaillierte Erläuterung zu dem abweichenden Vorgehen findet sich in der Nutzenbewertung zu Letermovir [1]. Für die Sicherheitsendpunkte war keine a priori Analyse anhand der FAS-Population geplant. Diese wurde vom pharmazeutischen Hersteller post-hoc auf Anfrage des G-BA nachgereicht.

Im Dossier wurden CMV-Infektionen, opportunistische Infektionen sowie GvHD sowohl als UE als auch als Morbiditätsendpunkte dargestellt. Angaben, wie mit einer Doppelzählung umgegangen wurde, konnten nicht identifiziert werden. In der schriftlichen Stellungnahme hat der pU neue Analysen abzüglich CMV-Virämie/Infektionen, opportunistische bakterielle und fungale Infektionen und GvHD für folgende Ereignisse anhand der ASaT-Population nachgereicht: UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE sowie auf SOC-Ebene für UE, SUE, Therapieabbruch auf Grund von UE.

#### 4.2.1 Unerwünschte Ereignisse (Ereignis-Zeit-Analysen)

In Tabelle 3 sind für die zusammenfassenden UE, SUE und Therapieabbruch auf Grund von UE die post-hoc berechneten Hazard Ratios anhand der ASaT-Population dargestellt. Es wurden keine Daten zu schweren UE oder Therapieabbruch auf Grund von SUE vorgelegt.

*Tabelle 3: 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 (%)	Hazard Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>4)</sup>
UE	365 (97,9)	192 (100,0)	-	-
Schwere UE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
SUE	166 (44,5)	92 (47,9)	0,83 [0,64; 1,07]	0,155
Therapieabbruch auf Grund UE	73 (19,6)	99 (51,6)	0,33 [0,24; 0,45]	< 0,001
Therapieabbruch auf Grund SUE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<sup>2)</sup> Es wurden auch Morbiditätsendpunkte wie CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen als UE erfasst.

<sup>3)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>4)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

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

In Tabelle 4 sind die für die zusammenfassenden UE, SUE und Therapieabbruch auf Grund von UE post-hoc berechneten Hazard Ratios anhand der FAS-Population dargestellt. Es wurden keine Daten zu schweren UE oder Therapieabbruch auf Grund von SUE sowie Daten zu den Sicherheitsendpunkten abzüglich der Morbiditätsendpunkte für die FAS-Population vorgelegt.

Es konnten keine Unterschiede zu den Analysen anhand der ASaT-Population festgestellt werden.



**Tabelle 4: Zusammenfassung der UE der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (FAS-Population)**

MK-8228-001 <sup>1)2)</sup>	Letemovir N=325 n (%)	Placebo N=170 n (%)	Hazard Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3)4)</sup>
UE	320 (98,5)	170 (100,0)	-	-
Schwere UE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
SUE	143 (44,0)	84 (49,4)	0,80 [0,61; 1,05]	0,110
Therapieabbruch auf Grund UE	58 (17,8)	83 (48,8)	0,32 [0,23; 0,45]	< 0,001
Therapieabbruch auf Grund SUE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<sup>2)</sup> Es wurden auch Morbiditätsendpunkte wie CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen als UE erfasst.

<sup>3)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>4)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

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

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 5 sind die SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  anhand der AsAT-Population dargestellt.

**Tabelle 5: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  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>	Letemovir N=373 n (%)	Placebo N=192 n (%)	Hazard Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]	p-Wert <sup>3)4)</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	38 (10,2%)	21 (10,9)	0,85 [0,50; 1,44]	0,540
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	77 (20,6)	37 (19,3)	0,94 [0,63; 1,39]	0,744
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (8,0)	14 (7,3)	0,87 [0,46; 1,66]	0,680
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,7)	11 (5,7)	0,39 [0,17; 0,92]	0,033

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

<sup>2)</sup> Es wurden auch Morbiditätsendpunkte wie CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen als UE erfasst.

<sup>3)</sup> Berechnung anhand des Cox proportional hazard model

<sup>4)</sup> Zweiseitiger Wald Test

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis

### 4.2.2 Unerwünschte Ereignisse (nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten)

In Tabelle 6 sind die zusammengefassten UE, SUE und Therapieabbruch auf Grund von UE nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte aufgeführt. Die Ergebnisse zu den UE und SUE nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte waren vergleichbar zu den Ergebnissen für UE und SUE inklusive Morbiditätsendpunkte. Bei Therapieabbruch auf Grund von UE konnte kein signifikanter

Unterschied mehr zwischen beiden Behandlungsgruppen nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte identifiziert werden.

*Tabelle 6: Zusammenfassung der UE (nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten) der MK-8228-001-Studie während der Behandlungsphase (Woche 16: Woche 14 + 2 Wochen Follow-up) (ASaT-Population)*

<b>MK-8228-001<sup>1)2)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>3)</sup> p-Wert<sup>4)</sup></b>	<b>Hazard Ratio<sup>5)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>5)6)</sup></b>
UE	357 (95,7)	185 (96,4)	-	-
Schwere UE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
SUE	136 (36,5)	68 (35,4)	1,03 [0,82; 1,30] 0,851	0,94 [0,70; 1,25] 0,656
Therapieabbruch auf Grund UE	45 (12,1)	18 (9,4)	1,29 [0,77; 2,16] 0,408	1,20 [0,69; 2,07] 0,517
Therapieabbruch auf Grund SUE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<sup>2)</sup> Es wurden bei den unerwünschten Ereignissen die Morbiditätsendpunkte CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen herausgerechnet.

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

<sup>4)</sup> Berechnung anhand der CSZ-Methode nach Martin

<sup>5)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>6)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

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

## Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 7 sind die unerwünschten Ereignisse auf SOC-Ebene bis Behandlungsende (Woche 14 nach Transplantation + zwei Wochen Follow-Up) anhand der ASaT-Population nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte traten beim UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen mehr Ereignisse zuungunsten von Letermovir auf, die aber unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionszeiten nicht statistisch signifikant waren (Letermovir vs. Placebo: 50,9 % vs. 38,5 %; HR [95%-KI]: 1,30 [0,99; 1,70]; p-Wert: 0,056). Vor dem Rausrechnen der Morbiditätsendpunkte war der Anteil an Patienten im Letermovir-Arm numerisch kleiner als im Placebo-Arm (Letermovir vs. Placebo: 64,6 % vs. 71,9 %; HR [95%-KI]: 0,84 [0,68; 1,04]; p-Wert: 0,110).

Beim UE Erkrankungen des Immunsystems war der Anteil an Patienten mit Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Letermovir vs. Placebo: 4,3 % vs. 5,2 %; HR [95%-KI]: 0,82 [0,38; 1,78]; p-Wert: 0,655). Vor Ausschluss der Morbiditätsendpunkte waren die Anteile an Patienten mit den UE höher, aber ebenfalls vergleichbar (Letermovir vs. Placebo: 41,8 % vs. 42,2 %; HR [95%-KI]: 0,85 [0,65; 1,12]; p-Wert: 0,243).

Die Ergebnisse waren bis auf die oben genannten Systemorganklassen mit den Ergebnissen anhand der ASaT-Population (inklusive der Morbiditätsendpunkte) vergleichbar.

**Tabelle 7: UE mit Inzidenz  $\geq 15\%$  (nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte) 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>1)2)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>3)</sup> p-Wert<sup>4)</sup></b>	<b>Hazard Ratio<sup>5)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>5)6)</sup></b>
Blut und lymphatisches System	99 (26,5)	53 (27,6)	0,96 [0,72; 1,28] 0,848	0,88 [0,63; 1,23] 0,452
Erkrankungen des Auges	65 (17,4)	34 (17,7)	0,98 [0,68; 1,43] 0,955	0,94 [0,62; 1,43] 0,775
Gastrointestinale Erkrankungen	268 (71,8)	133 (69,3)	1,04 [0,93; 1,16] 0,616	1,01 [0,82; 1,24] 0,937
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	216 (57,9)	102 (53,1)	1,09 [0,93; 1,28] 0,323	1,05 [0,83; 1,33] 0,675
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	190 (50,9)	74 (38,5)	1,32 [1,08; 1,62] 0,005	1,30 [0,99; 1,70] 0,056
Untersuchungen	138 (37,0)	62 (32,3)	1,15 [0,90; 1,46] 0,312	1,13 [0,84; 1,53] 0,420
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	136 (36,5)	66 (34,4)	1,06 [0,84; 1,34] 0,655	1,00 [0,74; 1,34] 0,995
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	127 (34,0)	60 (31,3)	1,09 [0,85; 1,40] 0,598	0,99 [0,73; 1,35] 0,970
Erkrankungen des Nervensystems	139 (37,3)	66 (34,4)	1,08 [0,86; 1,37] 0,598	1,04 [0,77; 1,39] 0,797
Psychiatrische Erkrankungen	76 (20,4)	31 (16,1)	1,26 [0,86; 1,84] 0,268	1,21 [0,79; 1,83] 0,383
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	85 (22,8)	48 (25,0)	0,91 [0,67; 1,24] 0,616	0,85 [0,60; 1,21] 0,375
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (40,5)	74 (38,5)	1,05 [0,85; 1,30] 0,736	1,01 [0,76; 1,33] 0,947
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	189 (50,7)	85 (44,3)	1,14 [0,95; 1,38] 0,156	1,10 [0,85; 1,42] 0,481
Gefäßerkrankungen	72 (19,3)	44 (22,9)	0,84 [0,60; 1,17] 0,407	0,76 [0,52; 1,11] 0,158

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

<sup>2)</sup> Es wurden bei den unerwünschten Ereignissen die Morbiditätsendpunkte CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen herausgerechnet.

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

<sup>4)</sup> Berechnung anhand der CSZ-Methode nach Martin

<sup>5)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>6)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 8 sind die spezifischen SUE nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte dargestellt.

In der Analyse nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte traten beim SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwar mehr Ereignisse zuungunsten von Letermovir auf, allerdings ist der Unterschied unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Expositionszeiten nicht statistisch signifikant (Letermovir vs. Placebo: 15,5 % vs. 8,9 %; HR [95%-KI]: 1,57 [0,91; 2,70]; p-Wert: 0,103). Beim SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen betrug der Anteil der Patienten vor Ausschluss der Morbiditätsendpunkte im Letermovir-Arm 20,6 %, im Placebo-Arm 19,3 % (HR [95%-KI]: 0,94 [0,63; 1,39]; p-Wert 0,744).

Der Anteil an Ereignissen beim SUE Erkrankungen des Immunsystems war in beiden Behandlungsarmen gering (Letermovir vs. Placebo: 0,3 % vs. 0,5 %; HR [95%-KI]: 0,52 [0,03; 8,31]; p-Wert: 0,643). Vor Ausschluss der Morbiditätsendpunkte war der Anteil in beiden Gruppen zwar höher, aber ähnlich (Letermovir vs. Placebo: 10,2 % vs. 10,9 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,50; 1,44]; p-Wert: 0,540).

Es konnten keine weiteren Unterschiede bei UE bezogen auf SOC durch die neu eingereichten Daten im Vergleich zu den Daten anhand der ASaT-Population (inklusive der Morbiditätsendpunkte) identifiziert werden.

*Tabelle 8: SUE mit Inzidenz  $\geq 5$  % (nach dem Rausrechnen von Morbiditätsendpunkten) 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>1)2)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>3)</sup> p-Wert<sup>4)</sup></b>	<b>Hazard Ratio<sup>5)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>5)6)</sup></b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	58 (15,5)	17 (8,9)	1,76 [1,05; 2,93] 0,027	1,57 [0,91; 2,70] 0,103
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	30 (8,0)	14 (7,3)	1,10 [0,60; 2,03] 0,791	0,87 [0,46; 1,66] 0,680
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (2,4)	11 (5,7)	0,42 [0,18; 1,00] 0,047	0,35 [0,14; 0,85] 0,020

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

<sup>2)</sup> Es wurden bei den unerwünschten Ereignissen die Morbiditätsendpunkte CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen herausgerechnet.

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

<sup>4)</sup> Berechnung anhand der CSZ-Methode nach Martin

<sup>5)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>6)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### Therapieabbruch auf Grund von UE

In Tabelle 9 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Nach Ausschluss der Morbiditätsendpunkte konnte beim SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Letermovir vs. Placebo: 1,9 % vs. 1,6 %; HR [95%-KI]: 1,14 [0,29; 4,42]; p-Wert: 0,850). Vor Ausschluss der Morbiditätsendpunkte war der Anteil an Patienten im Letermovir-Arm statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm (Letermovir vs. Placebo: 8,6 % vs. 42,7 %; HR [95%-KI]: 0,17 [0,11; 0,26]; p-Wert:  $< 0,001$ ).

Nach dem Rausrechnen der Morbiditätsendpunkte trat lediglich im Letermovir-Arm ein Ereignis beim UE Erkrankungen des Immunsystems auf. Vor Ausschluss der Morbiditätsendpunkte waren die Anteile an Patienten mit dem UE vergleichbar gering (Letermovir vs. Placebo: 1,1 % vs. 1,0 %; HR [95%-KI]: 1,04 [0,19; 5,67]; p-Wert: 0,966).

Es konnten keine weiteren Unterschiede bei Therapieabbruch auf Grund von UE bezogen auf SOC durch die neu eingereichten Daten im Vergleich zu den Daten anhand der ASaT-Population (inklusive der Morbiditätsendpunkte) identifiziert werden.

*Tabelle 9: Therapieabbruch auf Grund von UE,  $\geq 1$  % (nach Ausschluss von Morbiditätsendpunkten) 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>1)2)</sup></b>	<b>Letermovir N=373 n (%)</b>	<b>Placebo N=192 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95%-KI]<sup>3)</sup> p-Wert<sup>4)</sup></b>	<b>Hazard Ratio<sup>5)</sup> [95%-KI] p-Wert<sup>5)6)</sup></b>
Blut und lymphatisches System	6 (1,6)	1 (0,5)	2,43 [0,50; 11,70] 0,323	2,53 [0,30; 21,08] 0,391
Gastrointestinale Erkrankungen	11 (2,9)	4 (2,1)	1,42 [0,46; 4,39] 0,616	1,28 [0,41; 4,05] 0,670
Hepatobiliäre Erkrankungen	3 (0,8)	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89] 0,848	0,73 [0,12; 4,40] 0,733
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (1,9)	3 (1,6)	1,20 [0,31; 4,59] 0,851	1,14 [0,29; 4,42] 0,850
Untersuchungen	3 (0,8)	2 (1,0)	0,76 [0,12; 4,89] 0,848	0,78 [0,13; 4,65] 0,781
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	5 (1,3)	3 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55] 0,879	0,81 [0,19; 3,38] 0,769

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

<sup>2)</sup> Es wurden bei den unerwünschten Ereignissen die Morbiditätsendpunkte CMV-Virämie/Infektionen, GvHD und opportunistische bakterielle und fungale Infektionen herausgerechnet.

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

<sup>4)</sup> Berechnung anhand der CSZ-Methode nach Martin

<sup>5)</sup> Berechnung anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells

<sup>6)</sup> Zweiseitiger Wald-Test

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

## Referenzen

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.05.2018. [Zugriff: 04.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2296/2018-02-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Letermovir-D-342.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2296/2018-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Letermovir-D-342.pdf).
2. MSD Merck Sharp and Dohme. Anlage 1 zur Nachreichung nach der mündlichen Anhörung zur Dossierbewertung von Letermovir: Ergänzende Ergebnisse zu der Phase-III Zulassungsstudie MK-8228-001 im Rahmen der Nutzenbewertung zu Letermovir [unveröffentlicht]. 2018.
3. MSD Merck Sharp and Dohme. Anlage 2 der schriftlichen Stellungnahme von MSD zur Dossierbewertung von Letermovir: Weitere Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen der Phase-III Zulassungsstudie Studie MK-8228-001 im Rahmen der Nutzenbewertung / Stellungnahme zu Letermovir [unveröffentlicht]. 2018.
4. 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.